

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/003690

International filing date: 25 February 2005 (25.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-048842
Filing date: 25 February 2004 (25.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 14 April 2005 (14.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

25.02.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 2 月 2 5 日

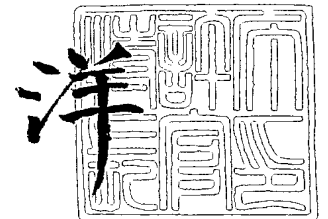
出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 0 4 8 8 4 2
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 4 - 0 4 8 8 4 2]

出 願 人
Applicant(s): 日 産 化 学 工 業 株 式 有 限 公 司

2 0 0 5 年 3 月 3 1 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



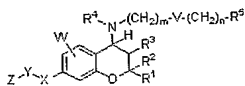
【書類名】 特許願
【整理番号】 4661000
【提出日】 平成16年 2月25日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07D311/00
【発明者】 千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会社 物質
【住所又は居所】 科学研究所内
【氏名】 塚越 透
【発明者】 千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会社 物質
【住所又は居所】 科学研究所内
【氏名】 永塚 貴之
【発明者】 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡 1 4 7 0 日産化学工業株式会社
【住所又は居所】 生物科学研究所内
【氏名】 松田 智行
【発明者】 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡 1 4 7 0 日産化学工業株式会社
【住所又は居所】 生物科学研究所内
【氏名】 橋本哲郎
【特許出願人】
【識別番号】 000003986
【氏名又は名称】 日産化学工業株式会社
【代表者】 藤本 修一郎
【電話番号】 047-465-1120
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 005212
【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

〔式中、

Xは、NR⁶ (R⁶ は、水素原子又はC₁ - 4 アルキル基を意味する。) を意味し、Yは、結合、SO又はSO₂を意味し、

Zは、C₁ - 4 アルキル基 (該C₁ - 4 アルキル基は、1~5個のハロゲン原子又はフェニル基 (該フェニル基は、C₁ - 4 アルキル基で任意に置換されていてもよい。) で任意に置換されていてもよい。) 又はフェニル基 (該フェニル基は、C₁ - 4 アルキル基で任意に置換されていてもよい。) を意味し、

Wは、水素原子、水酸基、C₁ - 6 アルコキシ基 (C₁ - 6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。) 、ハロゲン原子、C₁ - 4 アルキル基又はC₁ - 6 アルキルスルホニルアミノ基を意味し、

R¹ 及びR² はそれぞれ独立して、C₁ - 3 アルキル基 (該C₁ - 3 アルキル基は、水酸基、メトキシ基、ハロゲン原子又はトリフルオロメトキシ基で任意に置換されていてもよい。) を意味し、

R³ は、水素原子、水酸基又はメトキシ基を意味し、

mは、0~4の整数であり、

nは、0~4の整数であり、

Vは、単結合、CR⁷ R⁸ (R⁷ は、C₁ - 6 アルキル基 (該C₁ - 6 アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C₁ - 6 アルコキシ基 (該C₁ - 6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。) 、C₆ - 14 アリール基又はC₂ - 9 ヘテロアリール基 (該C₆ - 14 アリール基及びC₂ - 9 ヘテロアリール基は、何れもo個のR¹⁰ (R¹⁰ は、ハロゲン原子、水酸基、C₁ - 6 アルキル基 (該C₁ - 6 アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基又はC₁ - 6 アルコキシ基 (該C₁ - 6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。) で任意に置換されていてもよい。) 、C₁ - 6 アルコキシ基 (該C₁ - 6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。) 、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、ホルムアミド基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、アミノ基、C₁ - 6 アルキルアミノ基、ジC₁ - 6 アルキルアミノ基、C₁ - 6 アルキルカルボニルアミノ基、C₁ - 6 アルキルスルホニルアミノ基、アミノカルボニル基、C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル基、ジC₁ - 6 アルキルアミノカルボニル基、C₁ - 6 アルキルカルボニル基、C₁ - 6 アルコキシカルボニル基、アミノスルホニル基、C₁ - 6 アルキルスルホニル基、カルボキシル基又はC₆ - 14 アリールカルボニル基を意味する。) により任意に置換されていてもよく、oは、1~3の整数を表し、oが2又は3の場合、R¹⁰ は同じでも異なってもよい。) で任意に置換されていてもよい。) 、C₆ - 14 アリール基、C₂ - 9 ヘテロアリール基 (該C₆ - 14 アリール基及びC₂ - 9 ヘテロアリール基は、何れもo個のR¹⁰ (R¹⁰ は、前記と同じ意味を表す。) により任意に置換されていてもよく、oは、1~3の整数を表し、oが2又は3の場合、R¹⁰ は同じでも異なってもよい。) 、水酸基又はC₁ - 6 アルコキシ基 (該C₁ - 6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。) を意味し、R⁸ は、水素原子、C₁ - 6 アルキル基 (該C₁ - 6 アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基又はC₁ - 6 アルコキシ基 (該C₁ - 6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。) で任意に置換されていてもよい。) 、C₆ - 14 アリール基、C₂ - 9 ヘテロアリール基 (該C₆ - 14 アリール基及びC₂ - 9 ヘテロアリール基は、何れもq個のR¹¹ (R¹¹ は、ハロゲン原子、水酸基、C₁ - 6 アルキル基 (該C₁ - 6 アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基又はC₁ - 6 アルコキシ基 (該C₁ - 6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。) で任意に置換されていてもよい。))

されていてもよい。)、 C_1-6 アルコキシ基 (該 C_1-6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。)、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、ホルムアミド基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、アミノ基、 C_1-6 アルキルアミノ基、ジ C_1-6 アルキルアミノ基、 C_1-6 アルキルカルボニルアミノ基、 C_1-6 アルキルスルホニルアミノ基、 C_1-6 アルキルカルボニル基、ジ C_1-6 アルキルアミノカルボニル基、 C_1-6 アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、 C_1-6 アルキルカルボニル基、 C_1-6 アルコキシカルボニル基、アミノスルホニル基、 C_1-6 アルキルスルホニル基、カルボキシル基又は C_6-14 アリールカルボニル基を意味する。) により任意に置換されていてもよく、 q は、1~3の整数を表し、 q が2又は3の場合、 R^{11} は同じでも異なってもよい。)、水酸基若しくは C_1-6 アルコキシ基 (該 C_1-6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。)) を意味するか又は R^7 及び R^8 が一緒になって、 O 又は S を意味してもよい。)、 NR^9 (R^9 は、水素原子又は C_1-6 アルキル基 (該 C_1-6 アルキル基は、ハロゲン原子、 C_1-6 アルコキシ基 (該 C_1-6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。))、水酸基、 C_6-14 アリール基又は C_2-9 ヘテロアリール基 (該 C_6-14 アリール基及び C_2-9 ヘテロアリール基は、何れも q 個の R^{11} (R^{11} は、前記と同じ意味を表す。)) により任意に置換されていてもよく、 q は、1~3の整数を表し、 q が2又は3の場合、 R^{11} は同じでも異なってもよい。)) で任意に置換されていてもよい。)) を意味する。)、 O 、 S 、 SO 又は SO_2 を意味し、

R^4 は、水素原子又は C_1-6 アルキル基 (該 C_1-6 アルキル基は、ハロゲン原子、 C_1-6 アルコキシ基 (該 C_1-6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。)) 又は水酸基で任意に置換されていてもよい。)) を意味し、

R^5 は、水素原子、 C_1-6 アルキル基 (該 C_1-6 アルキル基は、ハロゲン原子、 C_1-6 アルコキシ基 (該 C_1-6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。))、 C_3 基 (該 C_3 基は、ハロゲン原子、 C_1-6 アルコキシ基 (該 C_1-6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。))、アミノ基、カルボキシル基又は水酸基で任意に置換されていてもよい。))、 C_3-8 シクロアルケニル基 (該 C_3-8 シクロアルケニル基は、ハロゲン原子、 C_1-6 アルキル基 (該 C_1-6 アルキル基は、ハロゲン原子、 C_1-6 アルコキシ基 (該 C_1-6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。))、アミノ基、カルボキシル基又は水酸基で任意に置換されていてもよい。))、 C_1-6 アルコキシ基 (該 C_1-6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。))、アミノ基、カルボキシル基又は水酸基で任意に置換されていてもよい。))、 C_6-14 アリール基又は C_2-9 ヘテロアリール基 (該 C_6-14 アリール基及び C_2-9 ヘテロアリール基は、何れも p 個の R^{12} (R^{12} は、ハロゲン原子、水酸基、 C_1-6 アルキル基 (該 C_1-6 アルキル基は、ハロゲン原子、 C_1-6 アルコキシ基 (該 C_1-6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。)) で任意に置換されていてもよい。))、 C_1-6 アルコキシ基 (該 C_1-6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。))、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、ホルムアミド基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、アミノ基、 C_1-6 アルキルアミノ基、ジ C_1-6 アルキルアミノ基、 C_1-6 アルキルカルボニルアミノ基、 C_1-6 アルキルスルホニルアミノ基、アミノカルボニル基、 C_1-6 アルキルアミノカルボニル基、ジ C_1-6 アルキルアミノカルボニル基、 C_1-6 アルキルカルボニル基、 C_1-6 アルコキシカルボニル基、アミノスルホニル基、 C_1-6 アルキルスルホニル基、カルボキシル基、 C_6-14 アリールカルボニル基、ウレイド基、 C_1-6 アルキルウレイレン基、 C_6-14 アリール C_1-6 アルキルアミノ基、 C_1-6 アルコキシカルボニルアミノ基、 C_6-14 アリールオキシ基又は C_6-14 アリールカルボニルアミノ基を意味する。)) により任意に置換されていてもよく、 p は1~3の整数を表し、 p が2又は3の場合、 R^{12} は同じでも異なってもよい。)) を意味する。] であるベンゾピラン化合物。

【請求項2】

R^1 及び R^2 が共にメチル基であり、 R^3 が水酸基であり、 V が単結合である請求項1記載のベンゾピラン化合物。

【請求項3】

R^1 及び R^2 が共にメチル基であり、 R^3 が水酸基であり、 V が $CR^7 R^8$ である請求項 1 記載のベンゾピラン化合物。

【請求項 4】

R^1 及び R^2 が共にメチル基であり、 R^3 が水酸基であり、 V が NR^9 である請求項 1 記載のベンゾピラン化合物。

【請求項 5】

R^5 が C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基又は C_{6-14} アリール基である請求項 2 記載のベンゾピラン化合物。

【請求項 6】

R^5 が C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基又は C_{6-14} アリール基である請求項 3 記載のベンゾピラン化合物。

【請求項 7】

R^5 が C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基又は C_{6-14} アリール基である請求項 4 記載のベンゾピラン化合物。

【請求項 8】

W が水素原子、水酸基、メトキシ基、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基又はメタンスルホニルアミノ基である請求項 5 記載のベンゾピラン化合物。

【請求項 9】

W が水素原子、水酸基、メトキシ基、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基又はメタンスルホニルアミノ基である請求項 6 記載のベンゾピラン化合物。

【請求項 10】

R^5 が C_{1-6} アルキル基又は C_{6-14} アリール基であり、 R^6 が水素原子又はメチル基であり、 Y が SO_2 であり、 Z が C_{1-4} アルキル基である請求項 8 記載のベンゾピラン化合物。

【請求項 11】

R^5 が C_{1-6} アルキル基又は C_{6-14} アリール基であり、 R^6 が水素原子又はメチル基であり、 Y が結合であり、 Z が C_{1-4} アルキル基である請求項 8 記載のベンゾピラン化合物。

。

【請求項 12】

N - {3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)]アミノ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミドであるベンゾピラン化合物。

【請求項 13】

N - { (3R*, 4S*) -3, 6-ジヒドロキシ-2, 2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)]アミノ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミドであるベンゾピラン化合物。

【請求項 14】

N - { (3R*, 4S*) -3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)]アミノ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル}-N-メチル-メタンスルホンアミドであるベンゾピラン化合物。

【請求項 15】

N - { (3R*, 4S*) -4-[(2-シクロヘキシルエチル)]アミノ}-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミドであるベンゾピラン化合物。

【請求項 16】

N - { (3R*, 4S*) -3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-(ペンチルアミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミドであるベンゾピラン化合物。

【請求項 17】

N - {3-ヒドロキシ-2, 2, 8-トリメチル-4-[(2-フェニルエチル)]アミノ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミドであるベンゾピラン

化合物。

【請求項 18】

N-{3-ヒドロキシ-2, 2, 8-トリメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]}-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミドであるベンゾピラン化合物。

【請求項 19】

N-{(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]}-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミドであるベンゾピラン化合物。

【請求項 20】

N-{(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]}-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}エタンスルホンアミドであるベンゾピラン化合物。

【請求項 21】

1, 1, 1-トリフルオロ-N-{(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]}-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミドであるベンゾピラン化合物。

【請求項 22】

N-{(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]}-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}-N-メチルメタンスルホンアミドであるベンゾピラン化合物。

【請求項 23】

N-{(3R*, 4S*)-6-ブromo-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]}-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミドであるベンゾピラン化合物。

【請求項 24】

(3R*, 4S*)-2, 2-ジメチル-7-ジメチルアミノ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3-クロマノールであるベンゾピラン化合物。

【請求項 25】

(3R*, 4S*)-2, 2-ジメチル-7-メチルアミノ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3-クロマノールであるベンゾピラン化合物。

【請求項 26】

(3R*, 4S*)-4-{[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミノ}-2, 2-ジメチル-7-ジメチルアミノ-3-クロマノールであるベンゾピラン化合物。

【請求項 27】

(3R*, 4S*)-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-7-ジメチルアミノ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3-クロマノールであるベンゾピラン化合物。

【請求項 28】

(3R*, 4S*)-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-7-メチルアミノ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3-クロマノールであるベンゾピラン化合物。

【請求項 29】

(3R*, 4S*)-2, 2-ジメチル-7-メチルエチルアミノ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3-クロマノールであるベンゾピラン化合物。

【請求項 30】

請求項 1～22 の何れかに記載のベンゾピラン化合物又はその医薬的に許容され得る塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬。

【請求項 31】

請求項 1～22 の何れかに記載のベンゾピラン化合物又はその医薬的に許容され得る塩を有効成分として含有することを特徴とする不整脈治療薬。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ベンゾピラン化合物

【技術分野】

【0001】

本発明は、不応期延長作用を有するベンゾピラン化合物に関するものであり、ヒトを含む哺乳動物に対する不整脈の治療に用いられるものである。

【背景技術】

【0002】

ベンゾピラン誘導体としてはクロマカリムに代表される4-アシルアミノベンゾピラン誘導体が知られている（例えば、特許文献1参照。）。これらクロマカリムに代表される4-アシルアミノベンゾピラン誘導体はATP感受性K⁺チャンネルを開口し、高血圧や喘息の治療に有効であることが知られているが、不応期延長作用に基づく不整脈の治療に関しては言及されていない。

【特許文献1】 特開昭58-67683号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

ところで、不応期延長作用を主たる機序とする従来の抗不整脈薬（例えばVaughanWilliamsによる抗不整脈薬分類の1群薬や、3群に属するd-ソタロール、ドフェチライドなど）は、不応期延長作用と関連のある心室筋活動電位の延長に基づくtorsades de pointes等の突然死を誘発しうる極めて危険な不整脈誘発作用が治療上の課題になっており、より副作用の少ない薬剤が望まれている。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明者らは、ベンゾピラン化合物を鋭意探索した結果、驚くべきことに式(I)で表される化合物に、心室筋の不応期および活動電位に影響することなく心房筋に選択的な不応期延長作用があることを見だし、本発明を完成した。

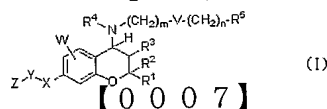
【0005】

本発明は、

1. 式(I)

【0006】

【化1】



【0007】

〔式中、

Xは、NR⁶（R⁶は、水素原子又はC₁-4アルキル基を意味する。）を意味し、

Yは、結合、SO又はSO₂を意味し、

Zは、C₁-4アルキル基（該C₁-4アルキル基は、1~5個のハロゲン原子又はフェニル基（該フェニル基は、C₁-4アルキル基で任意に置換されていてもよい。）で任意に置換されていてもよい。）又はフェニル基（該フェニル基は、C₁-4アルキル基で任意に置換されていてもよい。）を意味し、

Wは、水素原子、水酸基、C₁-6アルコキシ基（C₁-6アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）、ハロゲン原子、C₁-4アルキル基又はC₁-6アルキルスルホニルアミノ基を意味し、

R¹及びR²はそれぞれ独立して、C₁-3アルキル基（該C₁-3アルキル基は、水酸基、メトキシ基、ハロゲン原子又はトリフルオロメトキシ基で任意に置換されていてもよい。）を意味し、

R³は、水素原子、水酸基又はメトキシ基を意味し、

mは、0~4の整数であり、

n は、0～4の整数であり、

V は、単結合、 CR^7R^8 (R^7 は、 C_1-6 アルキル基 (該 C_1-6 アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_1-6 アルコキシ基 (該 C_1-6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。)、 C_6-14 アリール基又は C_2-9 ヘテロアリール基 (該 C_6-14 アリール基及び C_2-9 ヘテロアリール基は、何れも o 個の R^{10} (R^{10} は、ハロゲン原子、水酸基、 C_1-6 アルキル基 (該 C_1-6 アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基又は C_1-6 アルコキシ基 (該 C_1-6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。)) で任意に置換されていてもよい。)、 C_1-6 アルコキシ基 (該 C_1-6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。))、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、ホルムアミド基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、アミノ基、 C_1-6 アルキルアミノ基、ジ C_1-6 アルキルアミノ基、 C_1-6 アルキルカルボニルアミノ基、 C_1-6 アルキルスルホニルアミノ基、アミノカルボニル基、 C_1-6 アルキルアミノカルボニル基、ジ C_1-6 アルキルアミノカルボニル基、 C_1-6 アルキルカルボニル基、 C_1-6 アルコキシカルボニル基、アミノスルホニル基、 C_1-6 アルキルスルホニル基、カルボキシル基又は C_6-14 アリールカルボニル基を意味する。)) により任意に置換されていてもよく、 o は、1～3の整数を表し、 o が2又は3の場合、 R^{10} は同じでも異なってもよい。)) で任意に置換されていてもよい。))、 C_6-14 アリール基、 C_2-9 ヘテロアリール基 (該 C_6-14 アリール基及び C_2-9 ヘテロアリール基は、何れも o 個の R^{10} (R^{10} は、前記と同じ意味を表す。)) により任意に置換されていてもよく、 o は、1～3の整数を表し、 o が2又は3の場合、 R^{10} は同じでも異なってもよい。))、水酸基又は C_1-6 アルコキシ基 (該 C_1-6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。)) を意味し、 R^8 は、水素原子、 C_1-6 アルキル基 (該 C_1-6 アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基又は C_1-6 アルコキシ基 (該 C_1-6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。)) で任意に置換されていてもよい。))、 C_6-14 アリール基、 C_2-9 ヘテロアリール基 (該 C_6-14 アリール基及び C_2-9 ヘテロアリール基は、何れも q 個の R^{11} (R^{11} は、ハロゲン原子、水酸基、 C_1-6 アルキル基 (該 C_1-6 アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基又は C_1-6 アルコキシ基 (該 C_1-6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。)) で任意に置換されていてもよい。))、 C_1-6 アルコキシ基 (該 C_1-6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。))、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、ホルムアミド基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、アミノ基、 C_1-6 アルキルアミノ基、ジ C_1-6 アルキルアミノ基、 C_1-6 アルキルカルボニルアミノ基、 C_1-6 アルキルスルホニルアミノ基、アミノカルボニル基、 C_1-6 アルキルアミノカルボニル基、ジ C_1-6 アルキルアミノカルボニル基、 C_1-6 アルキルカルボニル基、 C_1-6 アルコキシカルボニル基、アミノスルホニル基、 C_1-6 アルキルスルホニル基、カルボキシル基又は C_6-14 アリールカルボニル基を意味する。)) により任意に置換されていてもよく、 q は、1～3の整数を表し、 q が2又は3の場合、 R^{11} は同じでも異なってもよい。))、水酸基若しくは C_1-6 アルコキシ基 (該 C_1-6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。)) を意味するか又は R^7 及び R^8 が一緒になって、 O 又は S を意味してもよい。))、 NR^9 (R^9 は、水素原子又は C_1-6 アルキル基 (該 C_1-6 アルキル基は、ハロゲン原子、 C_1-6 アルコキシ基 (該 C_1-6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。))、水酸基、 C_6-14 アリール基又は C_2-9 ヘテロアリール基 (該 C_6-14 アリール基及び C_2-9 ヘテロアリール基は、何れも q 個の R^{11} (R^{11} は、前記と同じ意味を表す。)) により任意に置換されていてもよく、 q は、1～3の整数を表し、 q が2又は3の場合、 R^{11} は同じでも異なってもよい。)) で任意に置換されていてもよい。)) を意味する。))、 O 、 S 、 SO 又は SO_2 を意味し、

R^4 は、水素原子又は C_1-6 アルキル基 (該 C_1-6 アルキル基は、ハロゲン原子、 C_1-6 アルコキシ基 (該 C_1-6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。)) 又は水酸基で任意に置換されていてもよい。)) を意味し、

R^5 は、水素原子、 C_1-6 アルキル基 (該 C_1-6 アルキル基は、ハロゲン原子、 C_1-

6 アルコキシ基 (該C₁ - 6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。)、アミノ基、カルボキシル基又は水酸基で任意に置換されていてもよい。)、C₃ - 8 シクロアルキル基、C₃ - 8 シクロアルケニル基 (該C₃ - 8 シクロアルキル基及びC₃ - 8 シクロアルケニル基は、ハロゲン原子、C₁ - 6 アルキル基 (該C₁ - 6 アルキル基は、ハロゲン原子、C₁ - 6 アルコキシ基 (該C₁ - 6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。)、アミノ基、カルボキシル基又は水酸基で任意に置換されていてもよい。)、C₁ - 6 アルコキシ基 (該C₁ - 6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。)、アミノ基、カルボキシル基又は水酸基で任意に置換されていてもよい。)、C₆ - 14 アリール基又はC₂ - 9 ヘテロアリール基 (該C₆ - 14 アリール基及びC₂ - 9 ヘテロアリール基は、何れも p 個のR^{1 2} (R^{1 2} は、ハロゲン原子、水酸基、C₁ - 6 アルキル基 (該C₁ - 6 アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基又はC₁ - 6 アルコキシ基 (該C₁ - 6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。)) で任意に置換されていてもよい。)、C₁ - 6 アルコキシ基 (該C₁ - 6 アルコキシ基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。)、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、ホルムアミド基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、アミノ基、C₁ - 6 アルキルアミノ基、ジC₁ - 6 アルキルアミノ基、C₁ - 6 アルキルカルボニルアミノ基、C₁ - 6 アルキルスルホニルアミノ基、アミノカルボニル基、C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル基、ジC₁ - 6 アルキルアミノカルボニル基、C₁ - 6 アルキルカルボニル基、C₁ - 6 アルコキシカルボニル基、アミノスルホニル基、C₁ - 6 アルキルスルホニル基、カルボキシル基、C₆ - 14 アリールカルボニル基、ウレイド基、C₁ - 6 アルキルウレイレン基、C₆ - 14 アリールC₁ - 6 アルキルアミノ基、C₁ - 6 アルコキシカルボニルアミノ基、C₆ - 14 アリールオキシ基又はC₆ - 14 アリールカルボニルアミノ基を意味する。)) により任意に置換されていてもよく、p は 1 ~ 3 の整数を表し、p が 2 又は 3 の場合、R^{1 2} は同じでも異なってもよい。) を意味する。] であるベンゾピラン化合物。

【0008】

2. R¹ 及びR² が共にメチル基であり、R³ が水酸基であり、Vが単結合である 1. に記載のベンゾピラン化合物。

【0009】

3. R¹ 及びR² が共にメチル基であり、R³ が水酸基であり、VがCR⁷ R⁸ である 1. に記載のベンゾピラン化合物。

【0010】

4. R¹ 及びR² が共にメチル基であり、R³ が水酸基であり、VがNR⁹ である 1. に記載のベンゾピラン化合物。

【0011】

5. R⁵ がC₁ - 6 アルキル基、C₃ - 8 シクロアルキル基又はC₆ - 14 アリール基である 2. に記載のベンゾピラン化合物。

【0012】

6. R⁵ がC₁ - 6 アルキル基、C₃ - 8 シクロアルキル基又はC₆ - 14 アリール基である 3. に記載のベンゾピラン化合物。

【0013】

7. R⁵ がC₁ - 6 アルキル基、C₃ - 8 シクロアルキル基又はC₆ - 14 アリール基である 4. に記載のベンゾピラン化合物。

【0014】

8. Wが水素原子、水酸基、メトキシ基、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基又はメタンスルホニルアミノ基である 5. に記載のベンゾピラン化合物。

【0015】

9. Wが水素原子、水酸基、メトキシ基、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基又はメタンスルホニルアミノ基である 6. に記載のベンゾピラン化合物。

【0016】

10. R⁵ がC₁ - 6 アルキル基又はC₆ - 14 アリール基であり、R⁶ が水素原子又は

メチル基であり、YがSO₂であり、ZがC₁ - 4 アルキル基である 8. に記載のベンゾピラン化合物。

【0017】

11. R⁵ がC₁ - 6 アルキル基又はC₆ - 14 アリール基であり、R⁶ が水素原子又はメチル基であり、Yが結合であり、ZがC₁ - 4 アルキル基である 8. に記載のベンゾピラン化合物。

【0018】

12. N-{3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)]アミノ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミドであるベンゾピラン化合物。

【0019】

13. N-{(3R*, 4S*)-3, 6-ジヒドロキシ-2, 2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)]アミノ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミドであるベンゾピラン化合物。

【0020】

14. N-{(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)]アミノ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル}-N-メチルメタンスルホンアミドであるベンゾピラン化合物。

【0021】

15. N-{(3R*, 4S*)-4-[(2-シクロヘキシルエチル)]アミノ}-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミドであるベンゾピラン化合物。

【0022】

16. N-{(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-(ペンチルアミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミドであるベンゾピラン化合物。

【0023】

17. N-{3-ヒドロキシ-2, 2, 8-トリメチル-4-[(2-フェニルエチル)]アミノ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミドであるベンゾピラン化合物。

【0024】

18. N-{3-ヒドロキシ-2, 2, 8-トリメチル-4-[(2-フェニルエチル)]アミノ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミドであるベンゾピラン化合物。

【0025】

19. N-{(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミドであるベンゾピラン化合物。

【0026】

20. N-{(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}エタンスルホンアミドであるベンゾピラン化合物。

【0027】

21. 1,1,1-トリフルオロ-N-{(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミドであるベンゾピラン化合物。

【0028】

22. N-{(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}-N-メチルメタンスルホンアミドであるベンゾピラン化合物。

【0029】

23. N-{(3R*, 4S*)-6-ブromo-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミドであるベンゾピラン化合物。

【0030】

24. (3R*, 4S*)-2,2-ジメチル-7-ジメチルアミノ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3-クロマノールであるベンゾピラン化合物。

【0031】

25. (3R*, 4S*)-2,2-ジメチル-7-メチルアミノ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3-クロマノールであるベンゾピラン化合物。

【0032】

26. (3R*, 4S*)-4-[[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミノ]-2,2-ジメチル-7-ジメチルアミノ-3-クロマノールであるベンゾピラン化合物。

【0033】

27. (3R*, 4S*)-6-メトキシ-2,2-ジメチル-7-ジメチルアミノ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3-クロマノールであるベンゾピラン化合物。

【0034】

28. (3R*, 4S*)-6-メトキシ-2,2-ジメチル-7-メチルアミノ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3-クロマノールであるベンゾピラン化合物。

【0035】

29. (3R*, 4S*)-2,2-ジメチル-7-メチルエチルアミノ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3-クロマノールであるベンゾピラン化合物。

【0036】

30. 1. ~ 22. の何れかに記載のベンゾピラン化合物又はその医薬的に許容され得る塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬。

【0037】

31. 1. ~ 22. の何れかに記載のベンゾピラン化合物又はその医薬的に許容され得る塩を有効成分として含有することを特徴とする不整脈治療薬に関するものである。

【0038】

本発明化合物は、強い不応期延長作用を有し、不整脈治療薬として用いることができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0039】

次に、本発明化合物(I)の各置換基を具体的に説明する。

【0040】

なお、本明細書中「n」はノルマルを、「i」はイソを、「s」はセカンダリーを、「t」はターシャリーを、「c」はシクロを、「o」はオルトを、「m」はメタを、「p」はパラを、「Me」はメチルを、「Et」はエチルを、「Pr」はプロピルを、「Ms」はメタンスルホニルを、「Ts」はパラトルエンスルホニルを、「Ph」はフェニルを、「Ac」はアセチルを意味する。

【0041】

C₁-3 アルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル及びi-プロピル等が挙げられる。

【0042】

C₁-4 アルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル及びt-ブチル等が挙げられる。

【0043】

C₁-6 アルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、i-ペンチル、ネ

オペンチル、2,2-ジメチルプロピル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、1-メチル-n-ペンチル、1,1,2-トリメチル-n-プロピル、1,2,2-トリメチル-n-プロピル及び3,3-ジメチル-n-ブチル等が挙げられる。

【0044】

好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル及びn-ブチルが挙げられる。

【0045】

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。好ましくは、フッ素原子、塩素原子が挙げられる。

【0046】

C₁₋₆ アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、1-ペンチルオキシ、2-ペンチルオキシ、3-ペンチルオキシ、i-ペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、2,2-ジメチルプロポキシ、1-ヘキシルオキシ、2-ヘキシルオキシ、3-ヘキシルオキシ、1-メチル-n-ペンチルオキシ、1,1,2-トリメチル-n-プロポキシ、1,2,2-トリメチル-n-プロポキシ及び3,3-ジメチル-n-ブトキシ等が挙げられる。

【0047】

好ましくは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ及びi-プロポキシが挙げられる。

【0048】

C₆₋₁₄ アリール基としては、フェニル、o-ビフェニリル、m-ビフェニリル、p-ビフェニリル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル及び9-フェナントリル等が挙げられる。

【0049】

好ましくは、フェニルが挙げられる。

【0050】

C₂₋₉ ヘテロアリール基としては、酸素原子、窒素原子、硫黄原子が1~3原子単独もしくは組み合わせて含むことができる5~7員環までのC₂₋₆単環式複素環基及び構成原子数が8~10までのC₅₋₉縮合二環式複素環基が含まれる。

【0051】

5~7員環までのC₂₋₆単環式複素環基としては、2-チエニル基、3-チエニル基、2-フリル基、3-フリル基、2-ピラニル基、3-ピラニル基、4-ピラニル基、1-ピロリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、1-イミダゾリル基、2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、1-ピラゾリル基、3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、5-チアゾリル基、3-イソチアゾリル基、4-イソチアゾリル基、5-イソチアゾリル基、2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、5-オキサゾリル基、3-イソオキサゾリル基、4-イソオキサゾリル基、5-イソオキサゾリル基、2-ピリジニル基、3-ピリジニル基、4-ピリジニル基、2-ピラジニル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基、3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基、2-1,3,4-オキサジアゾリル基、2-1,3,4-チアジアゾリル基、3-1,2,4-オキサジアゾリル基、5-1,2,4-オキサジアゾリル基、3-1,2,4-チアジアゾリル基、5-1,2,4-チアジアゾリル基、3-1,2,5-オキサジアゾリル基及び3-1,2,5-チアジアゾリル基等が挙げられる。

【0052】

構成原子数が8~10までのC₅₋₉縮合二環式複素環基としては、2-ベンゾフラニル基、3-ベンゾフラニル基、4-ベンゾフラニル基、5-ベンゾフラニル基、6-ベンゾフラニル基、7-ベンゾフラニル基、1-イソベンゾフラニル基、4-イソベンゾフラニル基、5-イソベンゾフラニル基、2-ベンゾチエニル基、3-ベンゾチエニル基、4-ベンゾチエニル基、5-ベンゾチエニル基、6-ベンゾチエニル基、7-ベンゾチエニル基、1-イソベンゾチエニル基、4-イソベンゾチエニル基、5-イソベンゾチエニル基、2-クロメニル基、3-クロメニル基、4-クロメニル基、5-クロメニル基、6-ク

ロメニル基、7-クロメニル基、8-クロメニル基、1-インドリジニル基、2-インドリジニル基、3-インドリジニル基、5-インドリジニル基、6-インドリジニル基、7-インドリジニル基、8-インドリジニル基、1-イソインドリル基、2-イソインドリル基、4-イソインドリル基、5-イソインドリル基、1-インドリル基、2-インドリル基、3-インドリル基、4-インドリル基、5-インドリル基、6-インドリル基、7-インドリル基、1-インダゾリル基、2-インダゾリル基、3-インダゾリル基、4-インダゾリル基、5-インダゾリル基、6-インダゾリル基、7-インダゾリル基、1-プリニル基、2-プリニル基、3-プリニル基、6-プリニル基、7-プリニル基、8-プリニル基、2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリル基、1-イソキノリル基、3-イソキノリル基、4-イソキノリル基、5-イソキノリル基、6-イソキノリル基、7-イソキノリル基、8-イソキノリル基、1-フタラジニル基、5-フタラジニル基、6-フタラジニル基、1-2、7-ナフチリジニル基、3-2、7-ナフチリジニル基、4-2、7-ナフチリジニル基、1-2、6-ナフチリジニル基、3-2、6-ナフチリジニル基、4-2、6-ナフチリジニル基、2-1、8-ナフチリジニル基、3-1、8-ナフチリジニル基、4-1、8-ナフチリジニル基、2-1、7-ナフチリジニル基、3-1、7-ナフチリジニル基、4-1、7-ナフチリジニル基、5-1、7-ナフチリジニル基、6-1、7-ナフチリジニル基、8-1、7-ナフチリジニル基、2-1、6-ナフチリジニル基、3-1、6-ナフチリジニル基、4-1、6-ナフチリジニル基、5-1、6-ナフチリジニル基、7-1、6-ナフチリジニル基、8-1、6-ナフチリジニル基、2-1、5-ナフチリジニル基、3-1、5-ナフチリジニル基、4-1、5-ナフチリジニル基、6-1、5-ナフチリジニル基、7-1、5-ナフチリジニル基、8-1、5-ナフチリジニル基、2-キノキサリニル基、5-キノキサリニル基、6-キノキサリニル基、2-キナゾリニル基、4-キナゾリニル基、5-キナゾリニル基、6-キナゾリニル基、7-キナゾリニル基、8-キナゾリニル基、3-シンノリニル基、4-シンノリニル基、5-シンノリニル基、6-シンノリニル基、7-シンノリニル基、8-シンノリニル基、2-プテリジニル基、4-プテリジニル基、6-プテリジニル基及び7-プテリジニル基等が挙げられる。

【 0 0 5 3 】

好ましくは、2-ピリジル基、3-ピリジル及び基4-ピリジル基が挙げられる。

【0054】

C₁ - 6 アルキルアミノ基としては、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ、c-プロピルアミノ、n-ブチルアミノ、i-ブチルアミノ、s-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、c-ブチルアミノ、1-ペンチルアミノ、2-ペンチルアミノ、3-ペンチルアミノ、i-ペンチルアミノ、ネオペンチルアミノ、t-ペンチルアミノ、c-ペンチルアミノ、1-ヘキシルアミノ、2-ヘキシルアミノ、3-ヘキシルアミノ、c-ヘキシルアミノ、1-メチル-n-ペンチルアミノ、1,1,2-トリメチル-n-プロピルアミノ、1,2,2-トリメチル-n-プロピルアミノ及び3,3-ジメチル-n-ブチルアミノ等が挙げられる。

【 0 0 5 5 】

【0055】
好ましくは、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ及びn-ブチルアミノが挙げられる。

【 0 0 5 6 】

【0056】

ジC₁₋₆ アルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-n-プロピルアミノ、ジ-i-ブチルアミノ、ジ-c-プロピルアミノ、ジ-n-ブチルアミノ、ジ-i-ブチルアミノ、ジ-s-ブチルアミノ、ジ-t-ブチルアミノ、ジ-c-ブチルアミノ、ジ-1-ペンチルアミノ、ジ-2-ペンチルアミノ、ジ-3-ペンチルアミノ、ジ-i-ペンチルアミノ、ジ-ネオペンチルアミノ、ジ-t-ペンチルアミノ、ジ-c-ペンチルアミノ、ジ-1-ヘキシルアミノ、ジ-2-ヘキシルアミノ、ジ-3-ヘキシルアミノ、ジ-c-ヘキシルアミノ、ジ-(1-メチル-n-ペンチル)アミノ、ジ-(1,1,2-トリメチル-n-プロピル)アミノ、ジ-(1,2,2-トリメチル-n-プロピル)アミノ、ジ-(3,3-ジメチル-n-ブチル)アミノ、メチル(エチル)アミノ、メチル(n-プロピル)アミノ、メチル(i-プロピル)アミノ、メチル(c-プロピル)アミノ、メチル(n-ブチ

ル)アミノ、メチル(i-ブチル)アミノ、メチル(s-ブチル)アミノ、メチル(t-ブチル)アミノ、メチル(c-ブチル)アミノ、エチル(n-プロピル)アミノ、エチル(i-プロピル)アミノ、エチル(c-プロピル)アミノ、エチル(n-ブチル)アミノ、エチル(i-ブチル)アミノ、エチル(s-ブチル)アミノ、エチル(t-ブチル)アミノ、エチル(c-ブチル)アミノ、n-プロピル(i-プロピル)アミノ、n-プロピル(c-プロピル)アミノ、n-プロピル(n-ブチル)アミノ、n-プロピル(i-ブチル)アミノ、n-プロピル(s-ブチル)アミノ、n-プロピル(t-ブチル)アミノ、n-プロピル(c-ブチル)アミノ、i-プロピル(c-プロピル)アミノ、i-プロピル(n-ブチル)アミノ、i-プロピル(i-ブチル)アミノ、i-プロピル(s-ブチル)アミノ、i-プロピル(t-ブチル)アミノ、i-プロピル(c-ブチル)アミノ、c-プロピル(n-ブチル)アミノ、c-プロピル(i-ブチル)アミノ、c-プロピル(s-ブチル)アミノ、c-プロピル(t-ブチル)アミノ、c-プロピル(c-ブチル)アミノ、n-ブチル(i-ブチル)アミノ、n-ブチル(s-ブチル)アミノ、n-ブチル(c-ブチル)アミノ、i-ブチル(s-ブチル)アミノ、i-ブチル(t-ブチル)アミノ、n-ブチル(c-ブチル)アミノ、i-ブチル(c-ブチル)アミノ、s-ブチル(t-ブチル)アミノ、s-ブチル(c-ブチル)アミノ及びt-ブチル(c-ブチル)アミノ等が挙げられる。

【0057】

好ましくは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-n-プロピルアミノ、ジ-i-プロピルアミノ及びジ-n-ブチルアミノが挙げられる。

【0058】

C₁ - 6 アルキルカルボニルアミノ基としては、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、n-プロピルカルボニルアミノ、i-プロピルカルボニルアミノ、n-ブチルカルボニルアミノ、i-ブチルカルボニルアミノ、s-ブチルカルボニルアミノ、t-ブチルカルボニルアミノ、1-ペンチルカルボニルアミノ、2-ペンチルカルボニルアミノ、3-ペンチルカルボニルアミノ、i-ペンチルカルボニルアミノ、ネオペンチルカルボニルアミノ、t-ペンチルカルボニルアミノ、1-ヘキシルカルボニルアミノ、2-ヘキシルカルボニルアミノ及び3-ヘキシルカルボニルアミノ等が挙げられる。

【0059】

好ましくは、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、n-プロピルカルボニルアミノ、i-プロピルカルボニルアミノ及びn-ブチルカルボニルアミノが挙げられる。

【0060】

C₁ - 6 アルキルスルホニルアミノ基としては、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、n-プロピルスルホニルアミノ、i-プロピルスルホニルアミノ、n-ブチルスルホニルアミノ、i-ブチルスルホニルアミノ、s-ブチルスルホニルアミノ、t-ブチルスルホニルアミノ、1-ペンチルスルホニルアミノ、2-ペンチルスルホニルアミノ、3-ペンチルスルホニルアミノ、i-ペンチルスルホニルアミノ、ネオペンチルスルホニルアミノ、t-ペンチルスルホニルアミノ、1-ヘキシルスルホニルアミノ、2-ヘキシルスルホニルアミノ及び3-ヘキシルスルホニルアミノ等が挙げられる。

【0061】

好ましくは、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、n-プロピルスルホニルアミノ、i-プロピルスルホニルアミノ及びn-ブチルスルホニルアミノが挙げられる。

【0062】

C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル基としては、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、n-プロピルアミノカルボニル、i-プロピルアミノカルボニル、n-ブチルアミノカルボニル、i-ブチルアミノカルボニル、s-ブチルアミノカルボニル、t-ブチルアミノカルボニル、1-ペンチルアミノカルボニル、2-ペンチルアミノカルボニル、3-ペンチルアミノカルボニル、i-ペンチルアミノカルボニル、ネオペンチルアミノカルボニル、t-ペンチルアミノカルボニル、1-ヘキシルアミノカルボニル、2-ヘキシルアミノカルボニル及び3-ヘキシルアミノカルボニル等が挙げられる。

【0063】

好ましくは、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、n-プロピルアミノカルボニル、i-プロピルアミノカルボニル及びn-ブチルアミノカルボニルが挙げられる。

【0064】

ジC₁-6 アルキルアミノカルボニル基としては、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジ-n-プロピルアミノカルボニル、ジ-i-プロピルアミノカルボニル、ジ-c-プロピルアミノカルボニル、ジ-n-ブチルアミノカルボニル、ジ-i-ブチルアミノカルボニル、ジ-s-ブチルアミノカルボニル、ジ-t-ブチルアミノカルボニル、ジ-c-ブチルアミノカルボニル、ジ-1-ペンチルアミノカルボニル、ジ-2-ペンチルアミノカルボニル、ジ-3-ペンチルアミノカルボニル、ジ-i-ペンチルアミノカルボニル、ジ-ネオペンチルアミノカルボニル、ジ-t-ペンチルアミノカルボニル、ジ-c-ペンチルアミノカルボニル、ジ-1-ヘキシルアミノカルボニル、ジ-2-ヘキシルアミノカルボニル及びジ-3-ヘキシルアミノカルボニル等が挙げられる。

【0065】

好ましくは、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジ-n-プロピルアミノカルボニル、ジ-i-プロピルアミノカルボニル、ジ-c-プロピルアミノカルボニル及びジ-n-ブチルアミノカルボニルが挙げられる。

【0066】

C₁-6 アルキルカルボニル基としては、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、i-プロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、i-ブチルカルボニル、s-ブチルカルボニル、t-ブチルカルボニル、1-ペンチルカルボニル、2-ペンチルカルボニル、3-ペンチルカルボニル、i-ペンチルカルボニル、ネオペンチルカルボニル、t-ペンチルカルボニル、1-ヘキシルカルボニル、2-ヘキシルカルボニル及び3-ヘキシルカルボニルが挙げられる。

【0067】

好ましくは、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、i-プロピルカルボニル及びn-ブチルカルボニルが挙げられる。

【0068】

C₁-6 アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、i-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、i-ブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、1-ペンチルオキシカルボニル、2-ペンチルオキシカルボニル、3-ペンチルオキシカルボニル、i-ペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、t-ペンチルオキシカルボニル、1-ヘキシルオキシカルボニル、2-ヘキシルオキシカルボニル及び3-ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0069】

好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、i-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、i-ブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル及びt-ブトキシカルボニルが挙げられる。

【0070】

C₁-6 アルキルスルホニル基としては、メタンスルホニル及びエタンスルホニルが挙げられる。

【0071】

C₆-14 アリールカルボニル基としては、ベンゾイル、p-メチルベンゾイル、p-t-ブチルベンゾイル、p-メトキシベンゾイル、p-クロルベンゾイル、p-ニトロベンゾイル、p-シアノベンゾイル、o-ビフェニリルカルボニル、m-ビフェニリルカルボニル、p-ビフェニリルカルボニル、 α -ナフチルカルボニル、 β -ナフチルカルボニル、1-アントリルカルボニル、2-アントリルカルボニル、9-アントリルカルボニル、1-フェナントリルカルボニル、2-フェナントリルカルボニル、3-フェナントリルカルボニル、4-フェナントリルカルボニル及び9-フェナントリルカルボニルが挙げられる。

【0072】

好ましくは、ベンゾイル、p-ニトロベンゾイル及びp-シアノベンゾイルが挙げられる。

【0073】

C₁ - 6 アルキルウレイレン基としては、メチルウレイレン、エチルウレイレン、n-プロピルウレイレン、i-プロピルウレイレン、n-ブチルウレイレン、i-ブチルウレイレン、s-ブチルウレイレン、t-ブチルウレイレン、1-ペンチルウレイレン、2-ペンチルウレイレン、3-ペンチルウレイレン、i-ペンチルウレイレン、ネオペンチルウレイレン、2,2-ジメチルプロピルウレイレン、1-ヘキシルウレイレン、2-ヘキシルウレイレン、3-ヘキシルウレイレン、1-メチル-n-ペンチルウレイレン、1,1,2-トリメチル-n-プロピルウレイレン、1,2,2-トリメチル-n-プロピルウレイレン及び3,3-ジメチル-n-ブチルウレイレン等が挙げられる。

【0074】

C₆ - 14 アリールC₁ - 6 アルキル基としては、ベンジル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等が挙げられる。

【0075】

好ましくは、ベンジル、2-フェネチル、3-フェニルプロピルが挙げられる。

【0076】

C₁ - 6 アルコキシカルボニルアミノ基としては、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、n-プロポキシカルボニルアミノ、i-プロポキシカルボニルアミノ、n-ブトキシカルボニルアミノ、i-ブトキシカルボニルアミノ、s-ブトキシカルボニルアミノ、t-ブトキシカルボニルアミノ、1-ペンチルオキシカルボニルアミノ、2-ペンチルオキシカルボニルアミノ、3-ペンチルオキシカルボニルアミノ、i-ペンチルオキシカルボニルアミノ、ネオペンチルオキシカルボニルアミノ、t-ペンチルオキシカルボニルアミノ、1-ヘキシルオキシカルボニルアミノ、2-ヘキシルオキシカルボニルアミノ及び3-ヘキシルオキシカルボニルアミノ等が挙げられる。

【0077】

C₆ - 14 アリールオキシ基としては、フェノキシ、p-メチルフェノキシ、p-t-ブチルフェノキシ、p-メトキシフェノキシ、p-クロルフェノキシ、p-ニトロフェノキシ、p-シアノフェノキシ、o-ビフェニルオキシ、m-ビフェニルオキシ、p-ビフェニルオキシ、 α -ナフトキシ、 β -ナフトキシ、1-アントリルオキシ、2-アントリルオキシ、9-アントリルオキシ、1-フェナントリルオキシ、2-フェナントリルオキシ、3-フェナントリルオキシ、4-フェナントリルオキシ及び9-フェナントリルオキシが挙げられる。

【0078】

C₆ - 14 アリールカルボニルアミノ基としては、ベンゾイルアミノ、p-メチルベンゾイルアミノ、p-t-ブチルベンゾイルアミノ、p-メトキシベンゾイルアミノ、p-クロルベンゾイルアミノ、p-ニトロベンゾイルアミノ、p-シアノベンゾイルアミノ、o-ビフェニルカルボニルアミノ、m-ビフェニルカルボニルアミノ、p-ビフェニルカルボニルアミノ、 α -ナフチルカルボニルアミノ、 β -ナフチルカルボニルアミノ、1-アントリルカルボニルアミノ、2-アントリルカルボニルアミノ、9-アントリルカルボニルアミノ、1-フェナントリルカルボニルアミノ、2-フェナントリルカルボニルアミノ、3-フェナントリルカルボニルアミノ、4-フェナントリルカルボニルアミノ及び9-フェナントリルカルボニルアミノが挙げられる。

【0079】

C₃ - 8 シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチル等が挙げられる。

【0080】

好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル及びシクロヘキシルが挙げられる。

【0081】

C₃ - 8 シクロアルケニル基としては、1-c-ペンテニル、2-c-ペンテニル、3-c-ペンテニル、1-メチル-2-c-ペンテニル、1-メチル-3-c-ペンテニル、2-メチル-1-c-ペンテニル、2-メチル-2-c-ペンテニル、2-メチル-3-c-ペンテニル、2-メチル-4-c-ペンテニル

、2-メチル-5-c-ペンテニル、2-メチレン-c-ペンチル、3-メチル-1-c-ペンテニル、3-メチル-2-c-ペンテニル、3-メチル-3-c-ペンテニル、3-メチル-4-c-ペンテニル、3-メチル-5-c-ペンテニル、3-メチレン-c-ペンチル、1-c-ヘキセニル、2-c-ヘキセニル、3-c-ヘキセニル、1-c-ヘプチニル、2-c-ヘプチニル、3-c-ヘプチニル、4-c-ヘプチニル、1-c-オクチニル、2-c-オクチニル及び3-c-オクチニル、4-c-オクチニル等が挙げられる。

【0082】

好ましくは1-c-ペンテニル、2-c-ペンテニル、3-c-ペンテニル、1-c-ヘキセニル、2-c-ヘキセニル及び3-c-ヘキセニルが挙げられる。

【0083】

本発明に用いられる化合物の置換基の好ましい具体例について説明する。

【0084】

R^1 及び R^2 の好ましい具体例としては、メチルが挙げられる。

【0085】

R^3 の好ましい具体例としては、水酸基が挙げられる。

【0086】

R^4 の好ましい具体例としては、水素原子が挙げられる。

【0087】

-X-Y-Zの好ましい具体例としては、-NHSO₂Me、-NMeSO₂Me、-NHSO₂Et、-NHSO₂CF₃、-NHTs、-NMe₂ 及び -NHMeが挙げられ、より好ましくは、-NHSO₂Me 及び -NMeSO₂Meが挙げられる。

【0088】

Wの好ましい具体例としては、水素原子、メチル、エチル、i-プロピル、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、メトキシ及びNHSO₂Meが挙げられ、Wがベンゾピラン環の5位である場合は、水素原子が好ましく、6位である場合は、水素原子、メチル、エチル、i-プロピル、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、メトキシ及びNHSO₂Meが好ましく、8位である場合は、水素原子及びメチルが好ましい。

【0089】

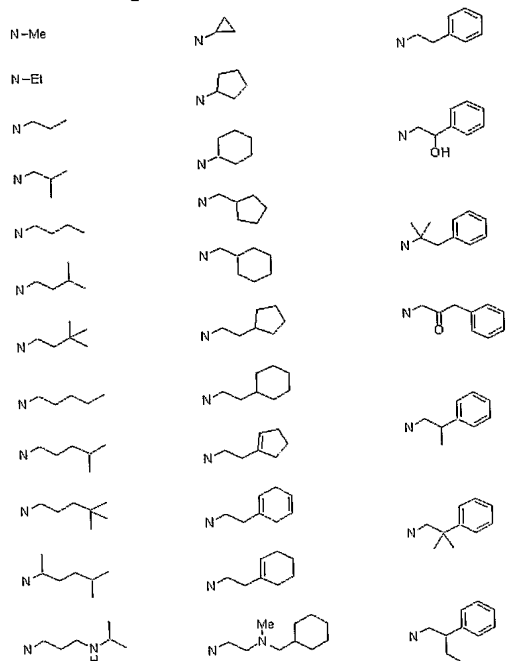
Wのより好ましい具体例としては、6位が水素原子、臭素原子、水酸基、メトキシ及びNHSO₂Meであるものが挙げられ、又、8位が水素原子及びメチルであるものが挙げられ、又、6位が水素原子、水酸基及びメトキシであるものが挙げられる。

【0090】

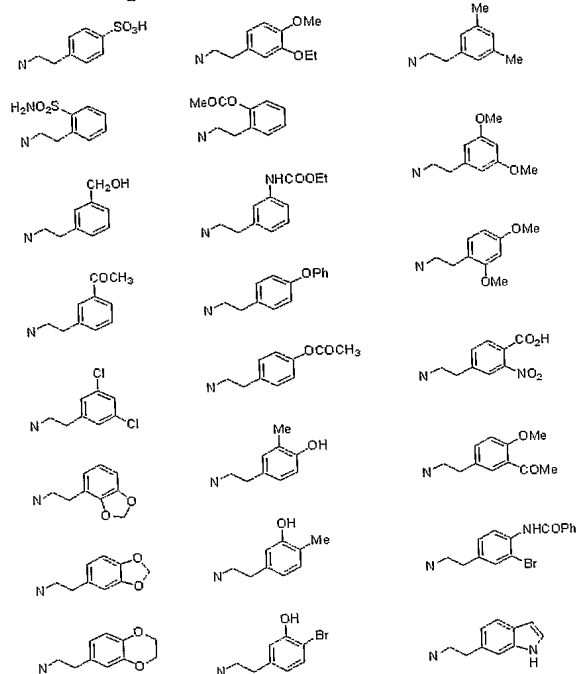
N-(CH₂)_m-V-(CH₂)_n-R⁵の好ましい具体例としては、以下に示すものが挙げられる。

【0091】

【化2】

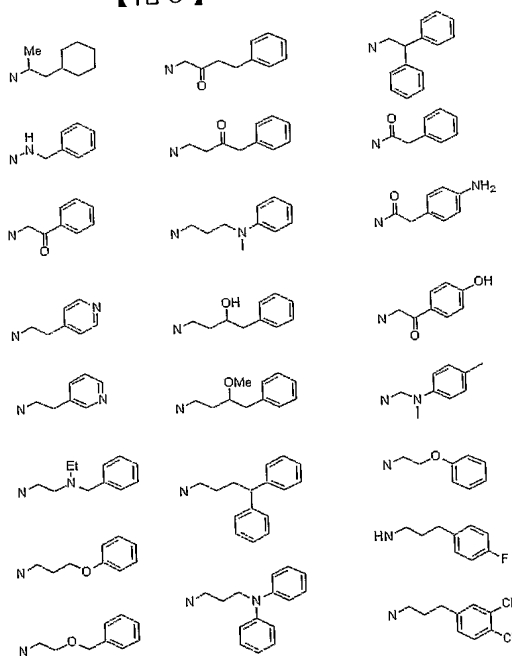


【化 4】



【0094】

【化 5】

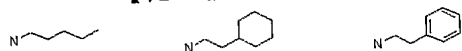


【0095】

$N-(CH_2)_m-V-(CH_2)_n-R^5$ のより好ましい具体例としては、以下に示すものが挙げられる。

【0096】

【化 6】

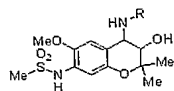


【0097】

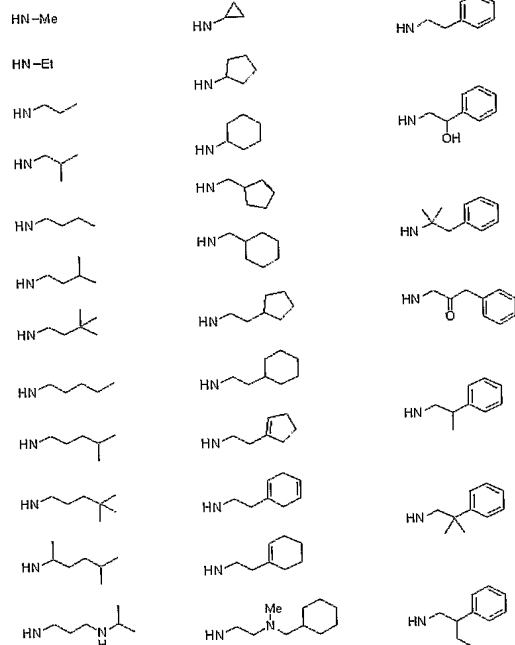
以下に、本発明に用いることができる化合物の好ましい具体例を示すが、本発明はこれらに制限されるものではない。

【0098】

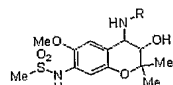
【化7】



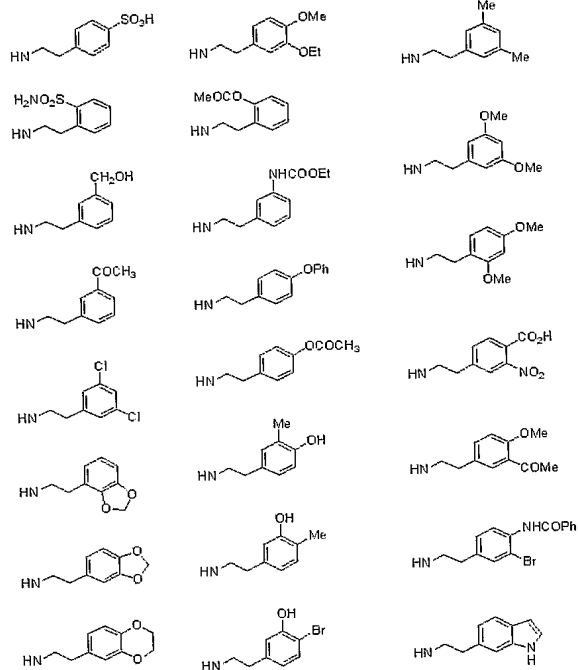
HN-R



【化9】

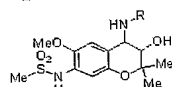


HN-R

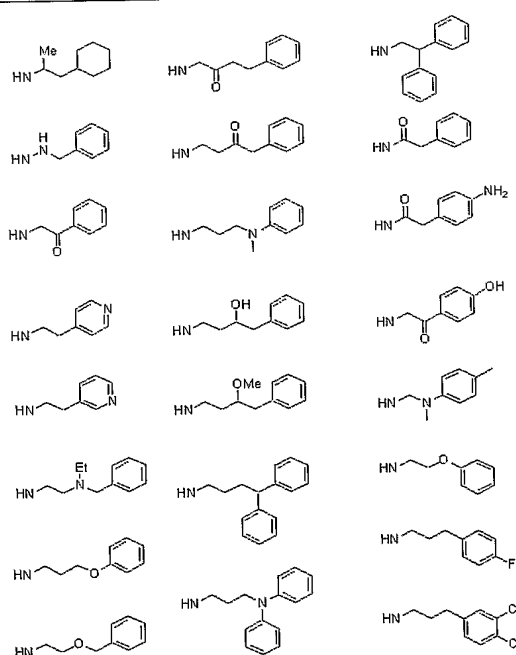


【0101】

【化10】

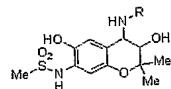


HN-R

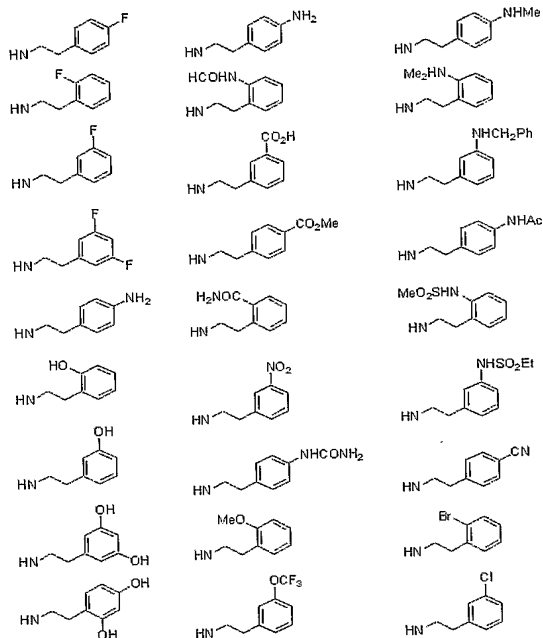


【0102】

【化 1 1】

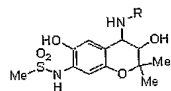


HN-R

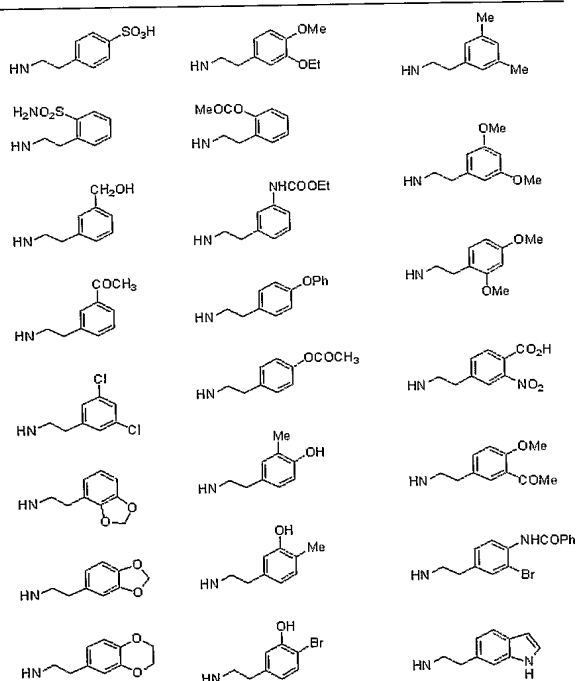


【0103】

【化 1 2】

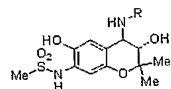


HN-R

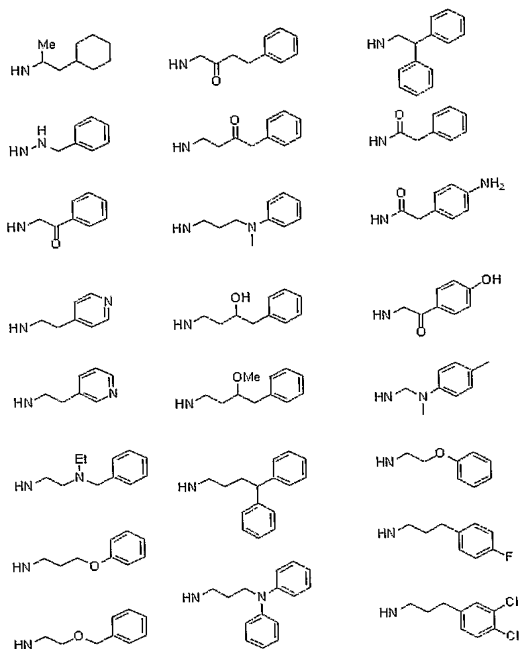


【0104】

【化13】

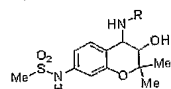


HN-R

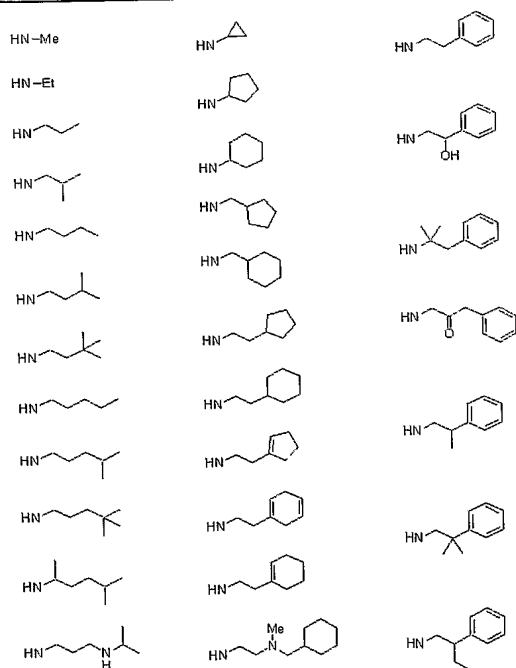


【0105】

【化14】



HN-R



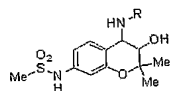
【0106】

CN1C(=O)C2=C(C1)C(=C(C=C2)NS(=O)(=O)C)O

Chemical structures of 15 substituted benzylamines, numbered 1 to 15. Each structure consists of a benzene ring with a -CH₂CH₂NH₂ group at the 1-position and a substituent at the 4-position. The substituents are:

- F
- NH₂
- NHMe
- F
- COOH
- NHCH₂Ph
- F
- CO₂Me
- NHAc
- NH₂
- MeO₂SHN
- OH
- NO₂
- NHSHCO₂Et
- OH
- NHCONH₂
- CN
- OH
- Br
- OH
- OCF₃
- Cl

【化 1 6】



Chemical structures of 15 substituted benzylamines, arranged in a 5x3 grid. Each structure consists of a benzene ring with a 2-aminoethyl group (-CH₂CH₂NH₂) and various substituents at the para, meta, and ortho positions.

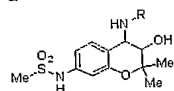
- Structure 1 (top left): para-SO₃H
- Structure 2 (top middle): meta-OMe, para-OEt
- Structure 3 (top right): meta-Me
- Structure 4 (row 2 left): para-H₂NO₂S
- Structure 5 (row 2 middle): para-MeOCO
- Structure 6 (row 2 right): meta-OMe, para-OMe
- Structure 7 (row 3 left): para-CH₂OH
- Structure 8 (row 3 middle): para-NHCOOEt
- Structure 9 (row 3 right): meta-OMe, para-OMe
- Structure 10 (row 4 left): para-COCH₃
- Structure 11 (row 4 middle): para-OPh
- Structure 12 (row 4 right): meta-CO₂H, para-NO₂
- Structure 13 (row 5 left): meta-Cl, para-Cl
- Structure 14 (row 5 middle): meta-Me, para-OH
- Structure 15 (row 5 right): meta-OMe, para-COMe

Additional structures shown in the grid include:

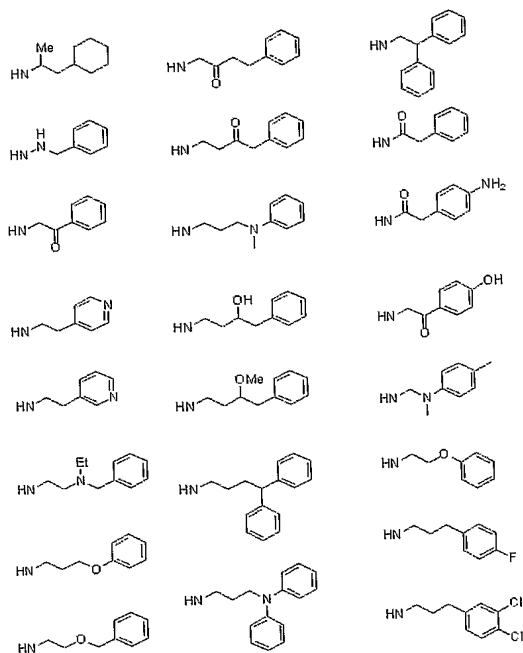
- Structure 16 (row 3 left): para-CH₂OH
- Structure 17 (row 3 middle): para-NHCOOEt
- Structure 18 (row 3 right): meta-OMe, para-OMe
- Structure 19 (row 4 left): para-COCH₃
- Structure 20 (row 4 middle): para-OPh
- Structure 21 (row 4 right): meta-CO₂H, para-NO₂
- Structure 22 (row 5 left): meta-Cl, para-Cl
- Structure 23 (row 5 middle): meta-Me, para-OH
- Structure 24 (row 5 right): meta-OMe, para-COMe

出証特2005-3028449

【化17】

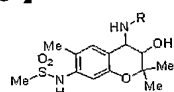


HN-R

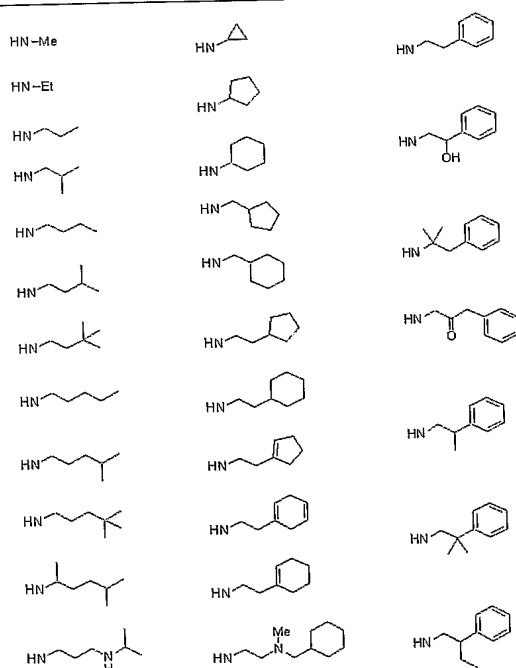


【0109】

【化18】

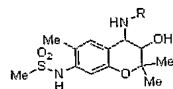


HN-R

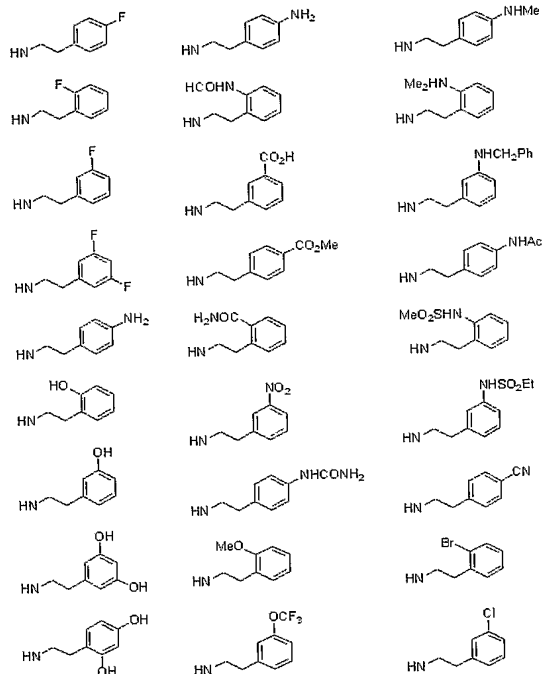


【0110】

【化 1 9】

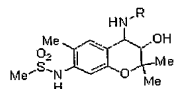


HN-R

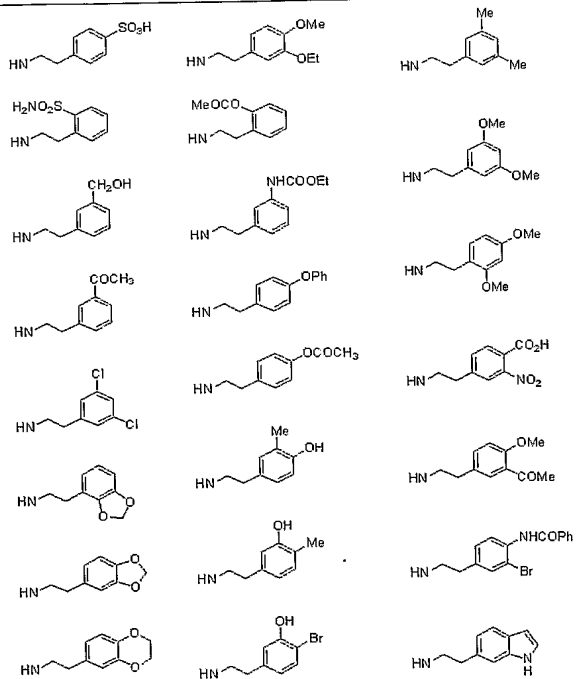


【 0 1 1 1 】

【化 2 0】



HN-R

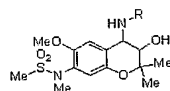


【 0 1 1 2 】

CN(R)C1=C(C)C(=C2C(=C1)OC(=C(C=C2)N(C)S(=O)(=O)C)OC)O

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

【化 2 4】

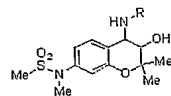


Chemical structures of 15 substituted benzylamine derivatives:

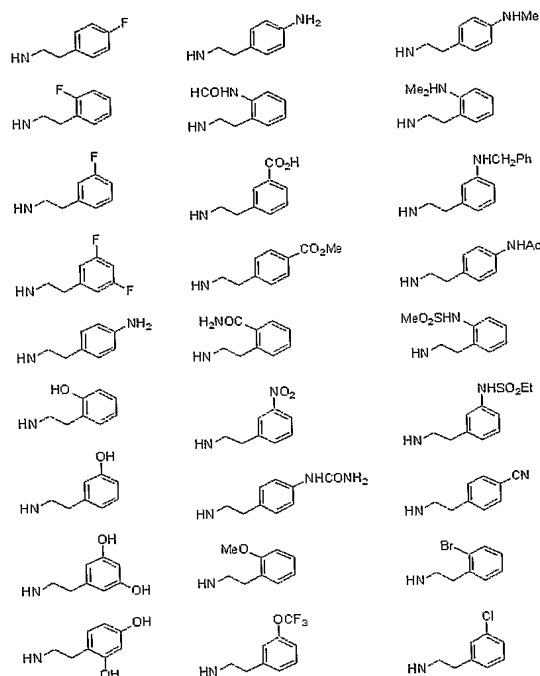
- 1. 4-(sulfamoyl)benzylamine: NS(=O)(=O)c1ccc(CN)cc1
- 2. 4-(ethoxycarbonyl)benzylamine: CCOC(=O)c1ccc(CN)cc1
- 3. 3-(methoxycarbonyl)benzylamine: CCOC(=O)c1cccc(CN)c1
- 4. 3,5-dimethylbenzylamine: Cc1cc(C)cc(CN)c1
- 5. 3-(methoxybenzoyl)benzylamine: COc1cccc(C(=O)c2ccc(CN)cc2)c1
- 6. 3,5-dimethoxybenzylamine: COc1cc(OC)cc(CN)c1
- 7. 3-(hydroxymethyl)benzylamine: OCc1cccc(CN)c1
- 8. 4-(ethoxycarbonylamino)benzylamine: CCOC(=O)Nc1ccc(CN)cc1
- 9. 3-(methoxybenzoyl)benzylamine: COc1cccc(C(=O)c2ccc(CN)cc2)c1
- 10. 4-(benzoyloxy)benzylamine: c1ccccc1Oc2ccc(CN)cc2
- 11. 3,5-dimethoxybenzylamine: COc1cc(OC)cc(CN)c1
- 12. 4-(acetoxy)benzylamine: CC(=O)Oc1ccc(CN)cc1
- 13. 3-(acetoxy)benzylamine: CC(=O)Oc1cccc(CN)c1
- 14. 3-(2,6-dichlorophenyl)benzylamine: Clc1cc(Cl)ccc(Cc2ccccc2CN)c1
- 15. 3-(2,6-dichlorophenyl)benzylamine: Clc1cc(Cl)ccc(Cc2ccccc2CN)c1

出証特 2 0 0 5 - 3 0 2 8 4 4 9

【化 27】

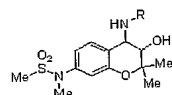


HN-R

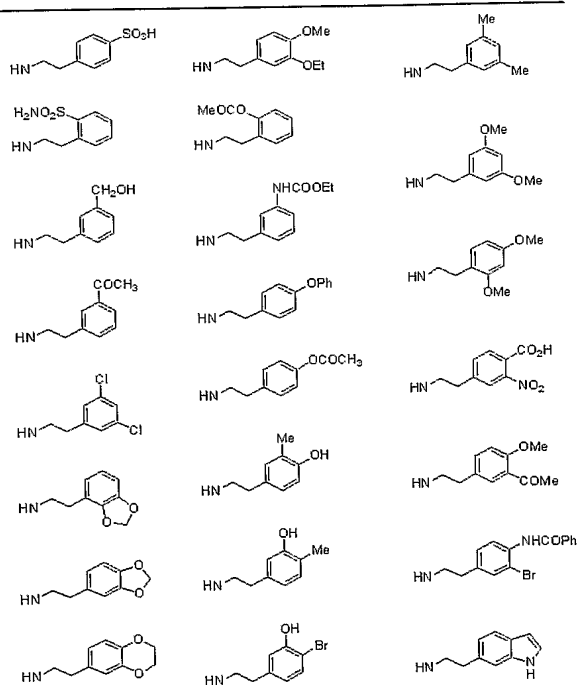


【0119】

【化 28】

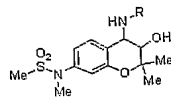


HN-R

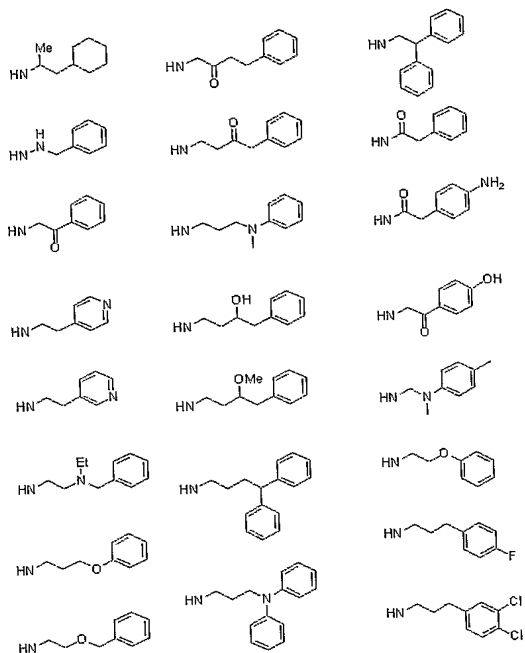


【0120】

【化 29】

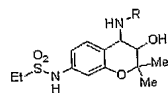


HN-R

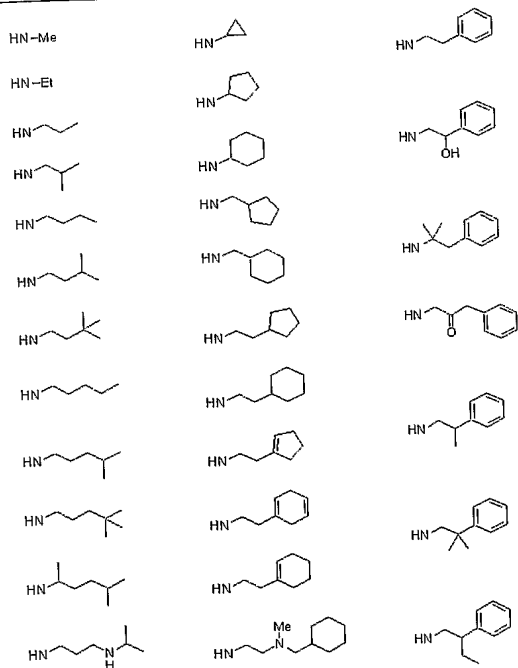


【0121】

【化 30】

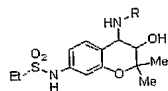


HN-R

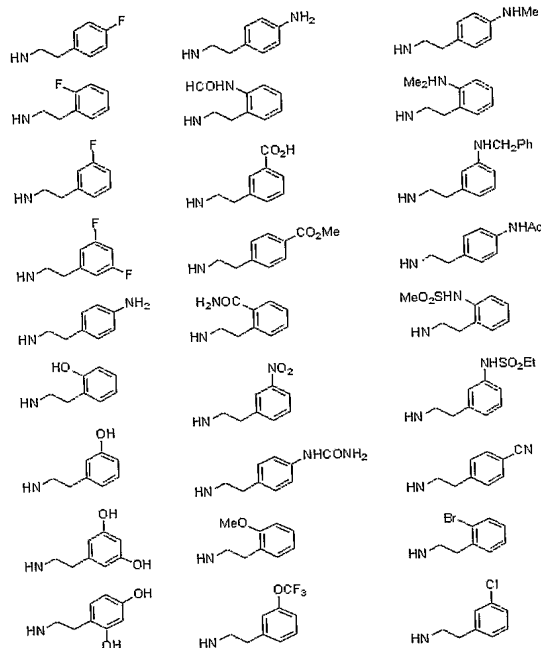


【0122】

【化 3 1】

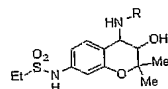


HN-R

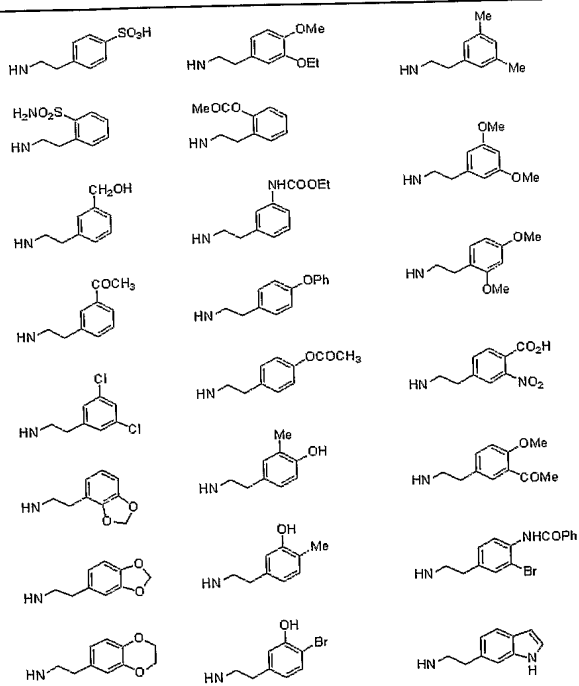


【0 1 2 3】

【化 3 2】

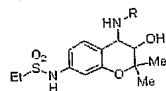


HN-R

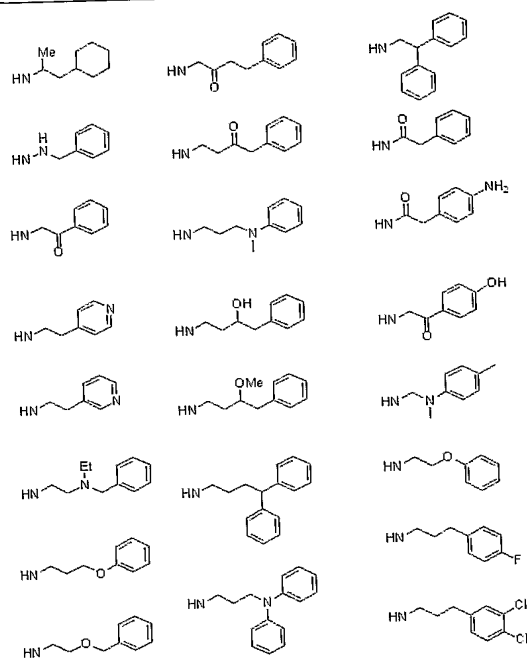


【0 1 2 4】

【化 3 3】

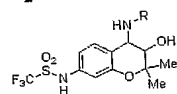


HN-R

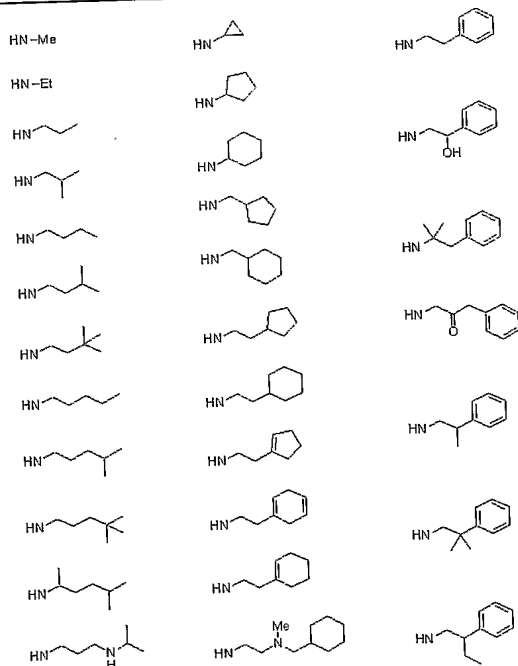


【0 1 2 5】

【化 3 4】

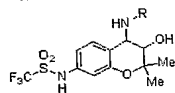


HN-R

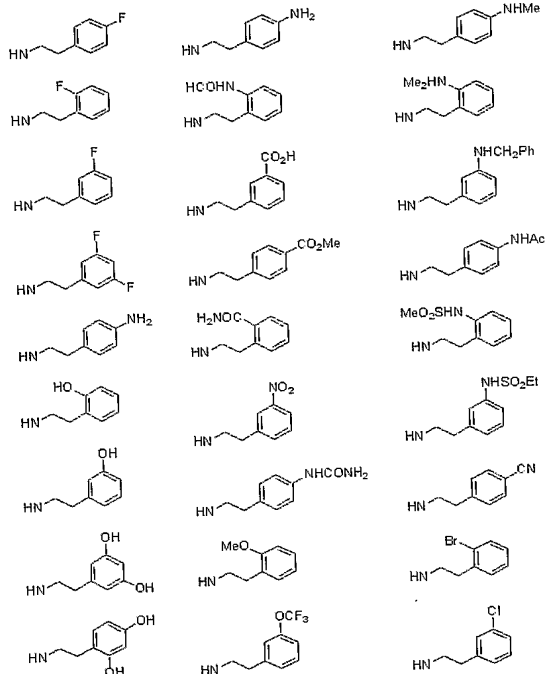


【0 1 2 6】

【化35】

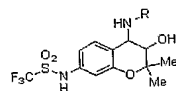


HN-R

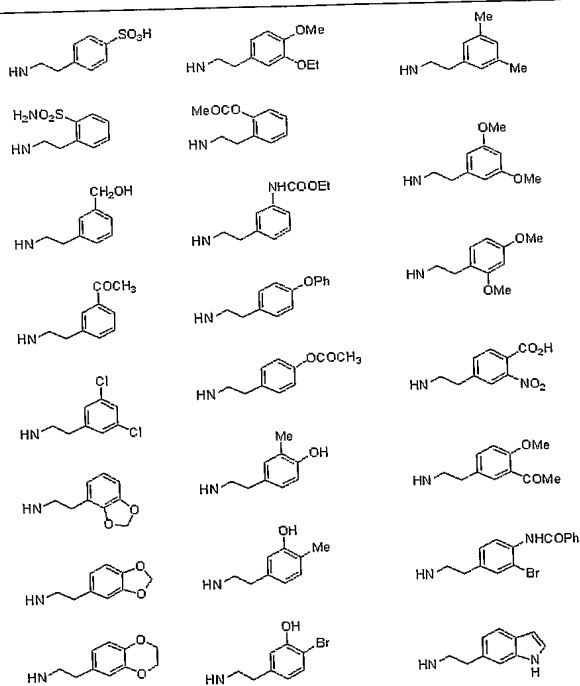


【0127】

【化36】

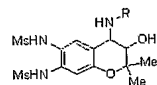


HN-R

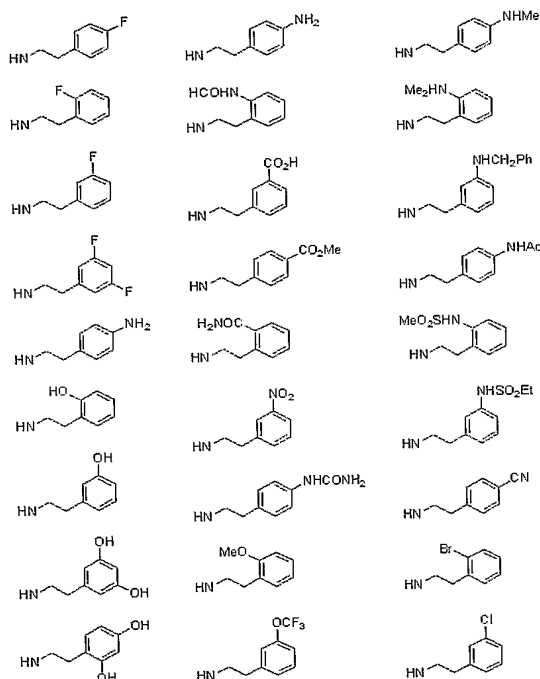


【0128】

【化 39】

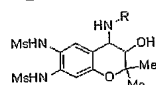


HN-R

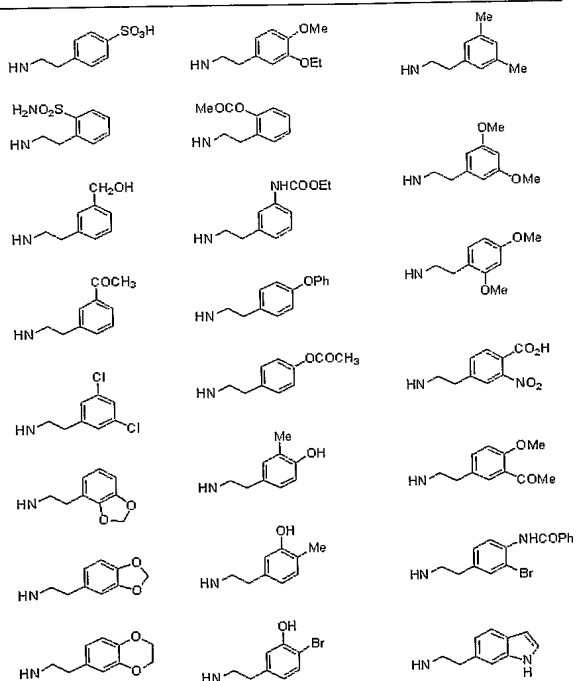


【0131】

【化 40】

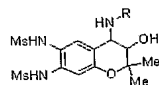


HN-R

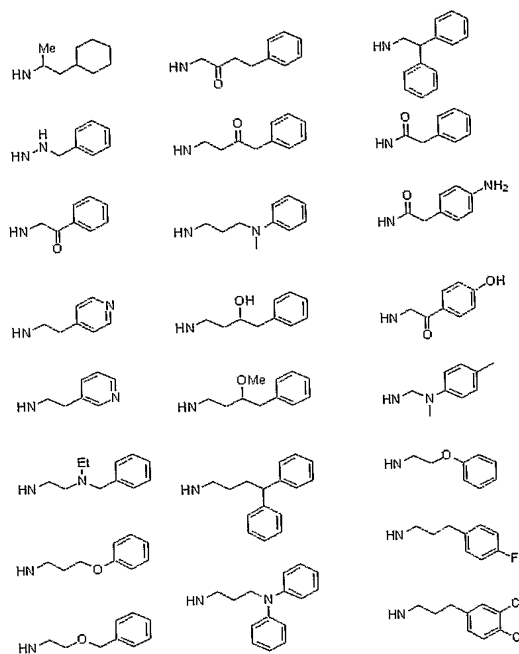


【0132】

【化 4 1】

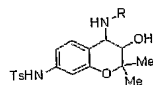


HN-R

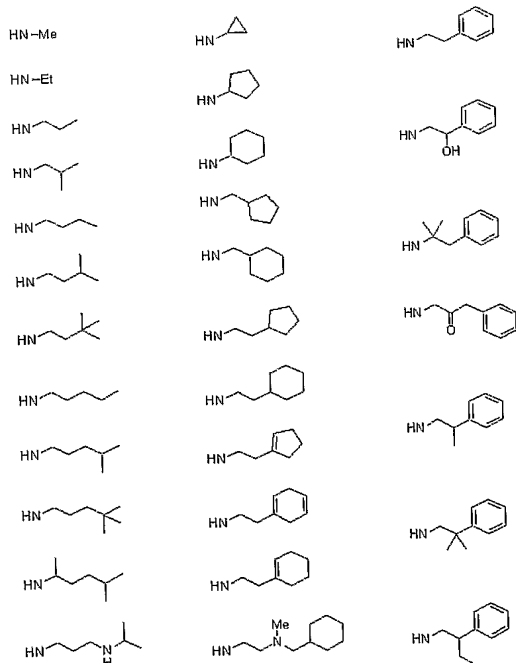


【0 1 3 3】

【化 4 2】

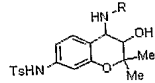


HN-R

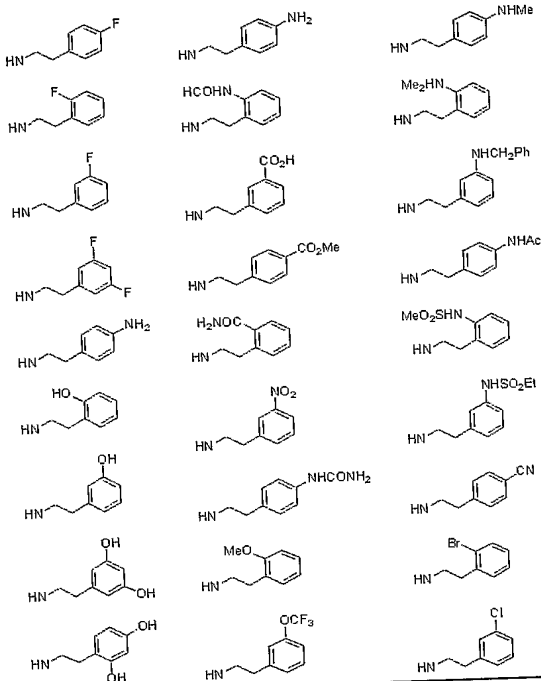


【0 1 3 4】

【化 4 3】

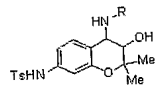


HN-R

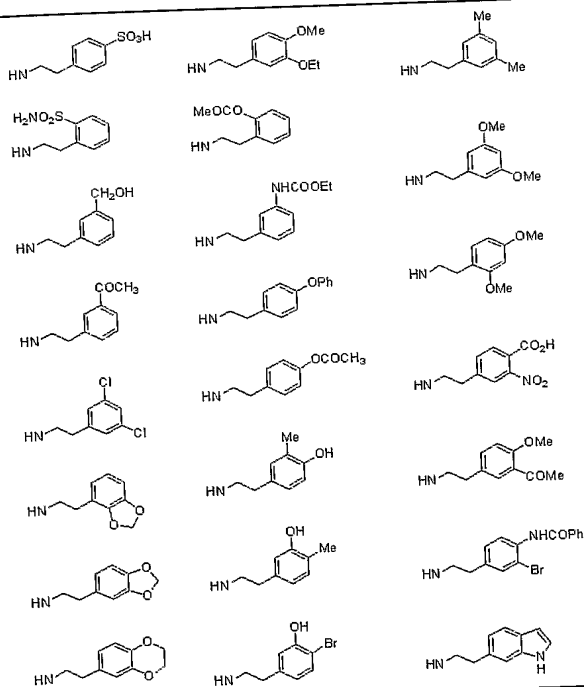


【0135】

【化 4 4】

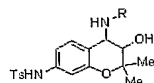


HN-R

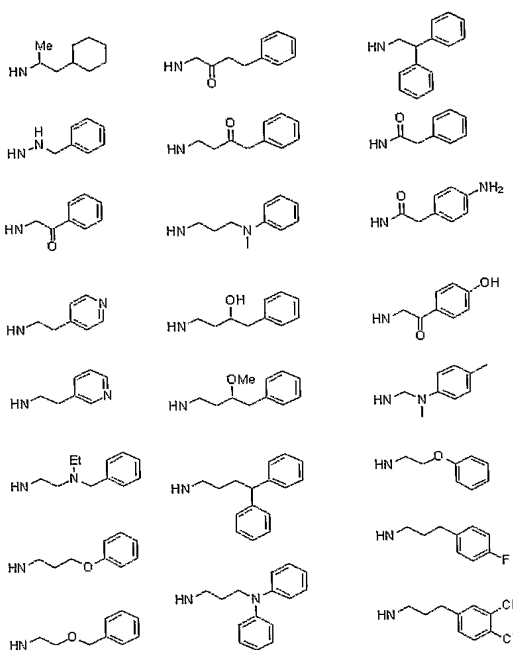


【0136】

【化 4 5】

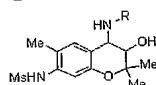


HN-R

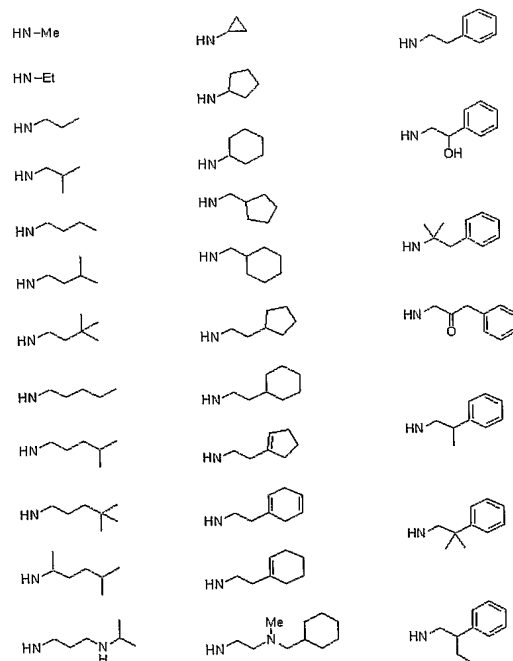


【0 1 3 7】

【化 4 6】



HN-R



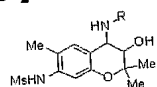
【0 1 3 8】

Cc1c(C)oc2cc(C)c(C)cc2n1

Chemical structures of 25 substituted benzylamines, numbered 1 to 25, are shown below. Each structure consists of a benzene ring with a -CH₂CH₂NH₂ group at the 1-position and a substituent at the 3 or 4 position.

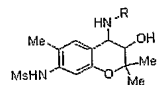
- NCCc1ccc(F)cc1
- NCCc1ccccc1F
- NCCc1ccc(F)cc1
- NCCc1cc(F)ccc1
- NCCc1ccc(N)cc1
- NCCc1ccc(C(=O)O)cc1
- NCCc1ccc(C(=O)OC)cc1
- NCCc1ccc(NCCH2c2ccccc2)cc1
- NCCc1ccc(NC(C)=O)cc1
- NCCc1ccccc1NS(=O)(=O)CC
- NCCc1ccccc1NS(=O)(=O)CC
- NCCc1ccccc1O
- NCCc1ccccc1O
- NCCc1ccc(O)cc1
- NCCc1ccccc1OC
- NCCc1ccccc1OC(F)(F)F
- NCCc1ccc(NC)cc1
- NCCc1ccccc1N(C)C
- NCCc1ccc(NCCH2c2ccccc2)cc1
- NCCc1ccc(NC(C)=O)cc1
- NCCc1ccccc1NS(=O)(=O)CC
- NCCc1ccccc1Br
- NCCc1ccccc1Cl

【化 4 8】

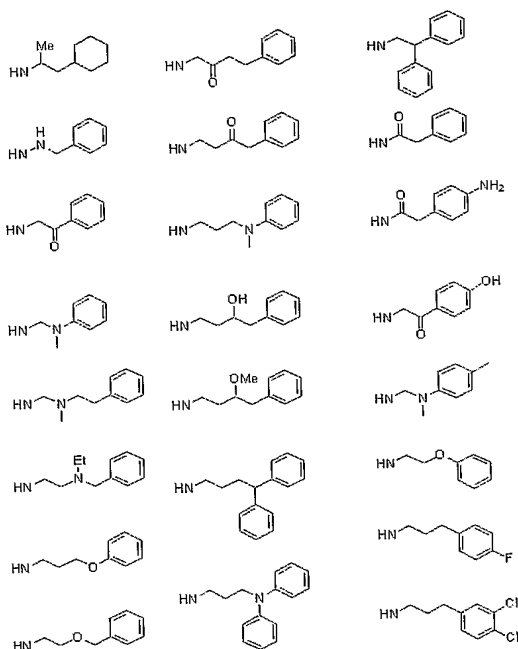
[illegible]

出証特 2 0 0 5 - 3 0 2 8 4 4 9

【化 49】

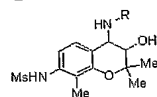


HN-R

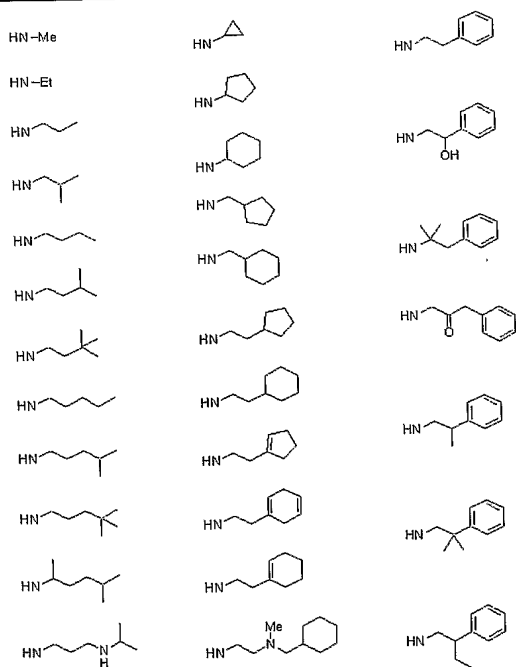


【0141】

【化 50】

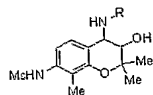


HN-R

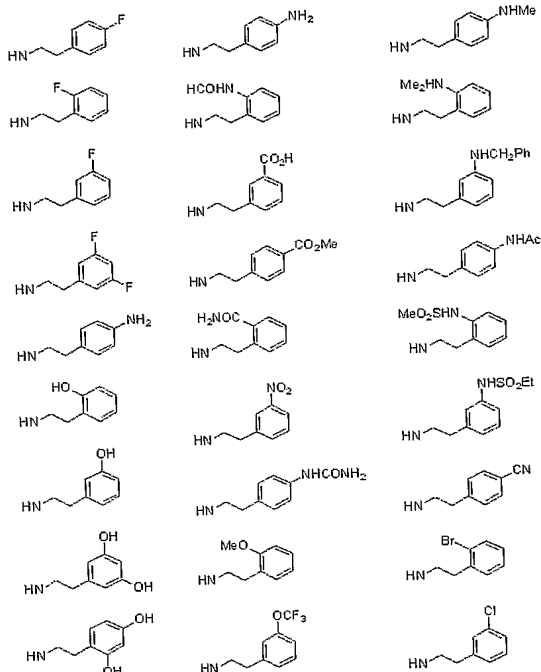


【0142】

【化51】

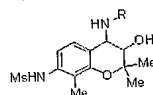


HN-R

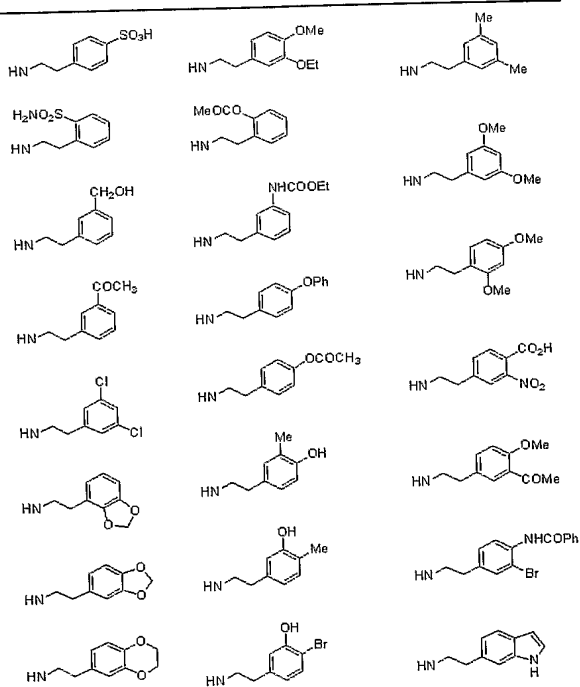


【0143】

【化52】

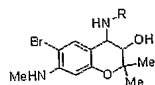


HN-R

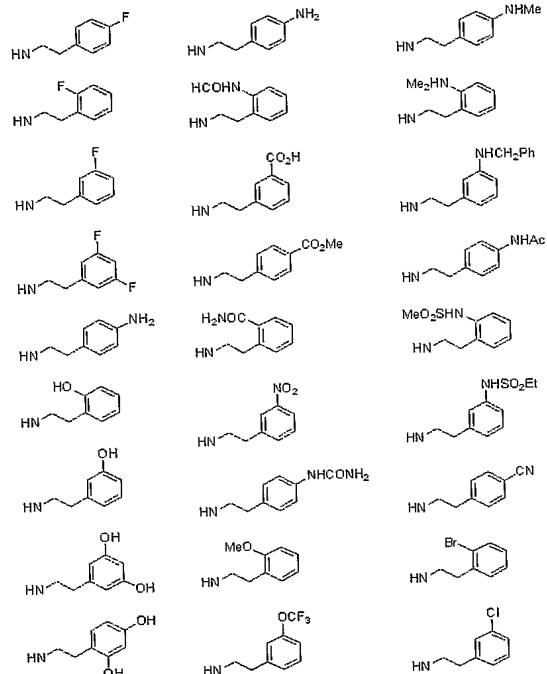


【0144】

【化55】

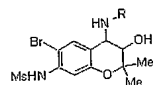


HN-R

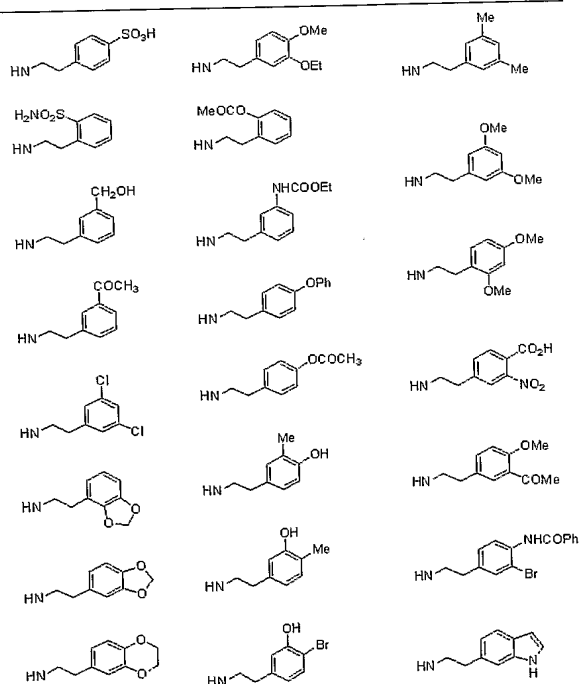


【0147】

【化56】

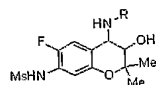


HN-R

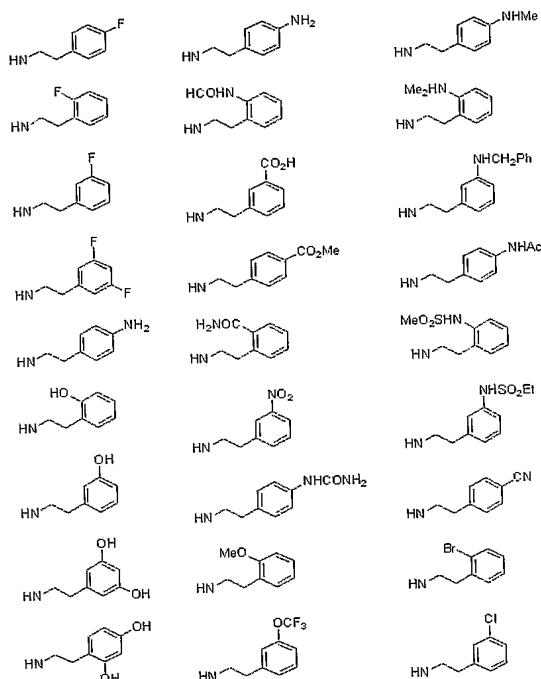


【0148】

【化59】

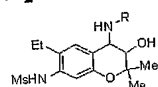


HN-R

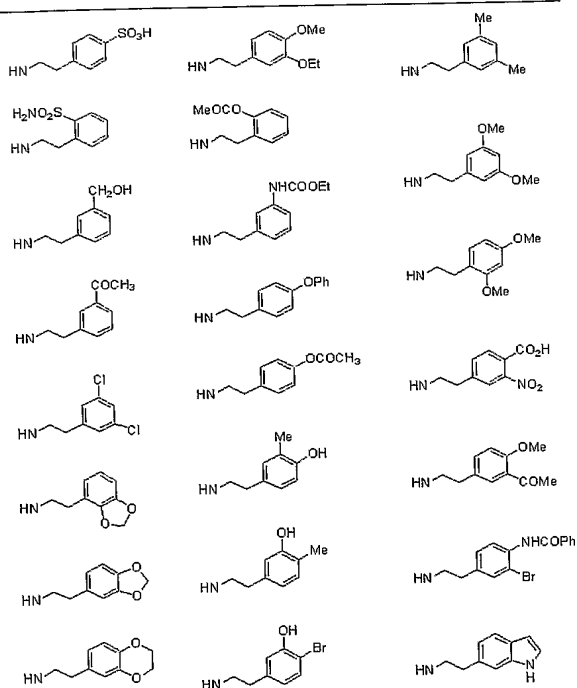


【0151】

【化60】

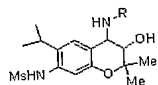


HN-R

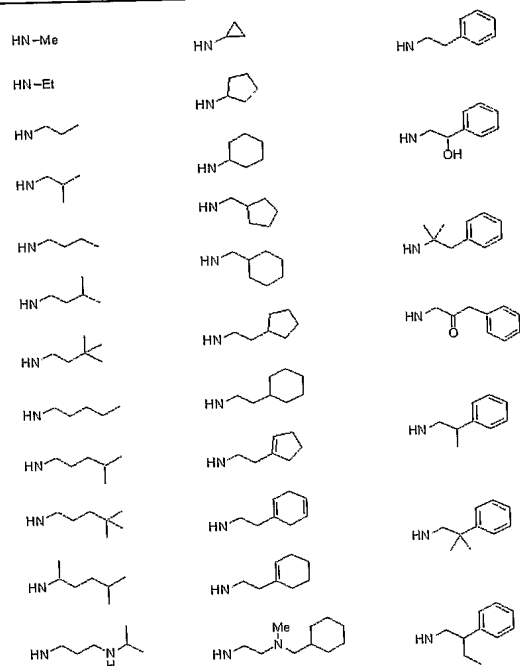


【0152】

【化 6 1】

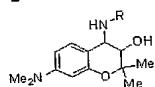


HN-R

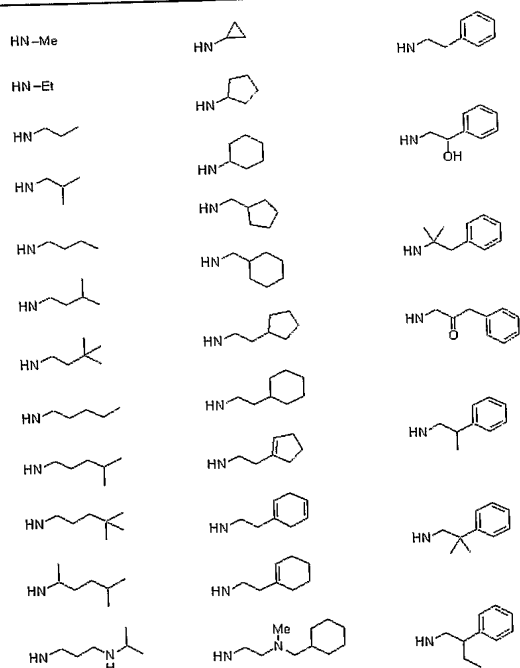


【0153】

【化 6 2】

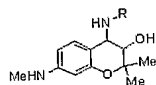


HN-R



【0154】

【化 6 3】

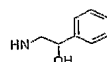
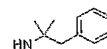
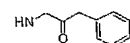
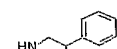
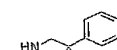
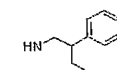
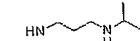


HN-R

HN-Me

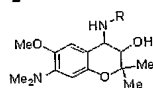


HN-Et

HN-CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃

【0155】

【化 6 4】

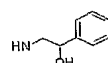
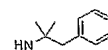
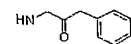
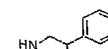
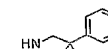
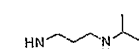
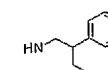


HN-R

HN-Me

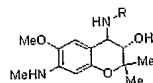


HN-Et

HN-CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH(CH₃)CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃

【0156】

【化 6 5】

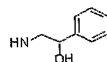
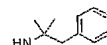
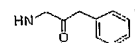
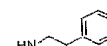
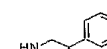
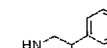


HN-R

HN-Me



HN-Et

HN-CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃

【0157】

本発明化合物は、3位と4位に不斉炭素を有しており、該不斉炭素に基づく光学異性体が存在するが、ラセミ体と同様に光学活性体も本発明の用途に用いることができる。又、3位と4位の立体配置に基づくシス又はトランス異性体も包含するが、好ましくはトランス異性体である。

【0158】

又、塩の形成可能な化合物であるときはその医薬的に許容し得る塩も有効成分として用いることができる。

【0159】

医薬的に許容し得る塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、酒石酸塩、リン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、グルコン酸塩及びサリチル酸塩等が挙げられる。

【0160】

好ましくは、塩酸塩、メタンスルホン酸塩及びマレイン酸塩が挙げられる。

【0161】

次に本発明化合物の製法を説明する。

【0162】

一般式(I)で表される化合物は、下記の反応式によって示されるように、一般式(2)で表される化合物を出発物質として製造することができる。

【0163】

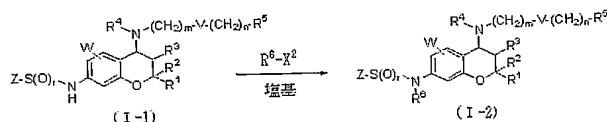
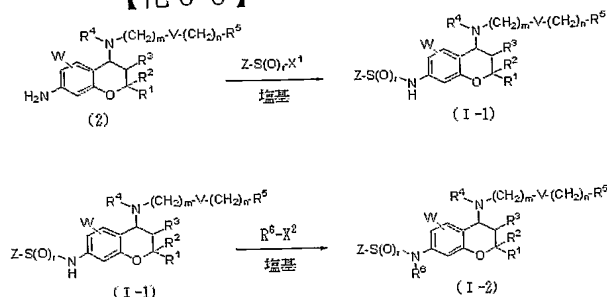
一般式(2)で表される化合物は、既知の方法(J. M. Evansら、J. Med. Chem. 1984, 27, 1127、J. Med. Chem. 1986, 29, 2194、J. T. NorthらJ. Org. Chem. 1995, 60, 3397や、特開昭56-57785号公報、特開昭56-57786号公報、特開昭58-188880号公報、特開平2-141号公報、特開平10-87650号広報及び特開平11-209366号広報等に記載の方法)に従って合成することができる。

【0164】

一般式 (I) で表される化合物のうち、Y が S O 又は S O₂ である化合物は、以下に示す方法により製造することができる。

【0165】

【化66】



【0166】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、m、n、V、W及びZは、前記と同じであり、rは、1又は2を意味し、X¹は、塩素原子、臭素原子、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ等の脱離基を意味し、X²は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ等の脱離基を意味する。

即ち、塩基の存在下、式 (2) で表される化合物と Z-S(O)_r-X¹ を反応させることにより、R⁶ が水素原子である (I-1) を製造することができる。

【0167】

又、塩基の存在下、(I-1) と R⁶-X² を反応させることにより、R⁶ が C₁-4 アルキル基である (I-2) を製造することができる。

【0168】

但し、R⁴ が水素原子の場合は、式 (2) で表される化合物と Z-S(O)_r-X¹ を反応させる前に、R⁴ の位置に t-ブトキシカルボニル等の保護基を導入しておき、Z-S(O)_r-X¹ の導入後、又は R⁶-X² の導入後に脱保護することにより、(I-1) 又は (I-2) を製造することができる。

【0169】

t-ブトキシカルボニル等の保護基の導入及び脱保護は、公知の方法で行うことができる。

【0170】

一般式 (2) で表される化合物と Z-S(O)_r-X¹ との反応に用いる溶媒としては下記のもの挙げられる。

【0171】

ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジメトキシエタン又はテトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテルによって代表されるエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリルによって代表されるニトリル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンによって代表されるケトン系溶媒、ベンゼン、トルエンによって代表される芳香族炭化水素系溶媒、ヘキサン、ヘプタンによって代表される炭化水素系溶媒、酢酸エチルによって代表されるエステル系溶媒が挙げられる。又、無溶媒の条件で反応を行うこともできる。好ましくはエーテル系溶媒が挙げられる。

【0172】

反応温度は、通常 -80℃ から用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、-10℃ ~ 80℃ である。

【0173】

反応原料のモル比は、 $Z-S(O)_r-X^1$ / 化合物 (2) は 0.5 ~ 20.0 の範囲であり、好ましくは 1.0 ~ 10.0 の範囲である。

【0174】

塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミンによって代表されるトリアルキルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、2,6-ジ-*t*-ブチルピリジン、2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルピリジン、プロトンポンプによって代表されるピリジン系アミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムによって代表される無機塩基が挙げられ、好ましくは、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、ピリジンが挙げられる。

【0175】

一般式 (I-1) で表される化合物と R^6-X^2 との反応に用いる溶媒としては下記ものが挙げられる。

【0176】

ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジメトキシエタン又はテトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテルによって代表されるエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリルによって代表されるニトリル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンによって代表されるケトン系溶媒、ベンゼン、トルエンによって代表される芳香族炭化水素系溶媒、ヘキサン、ヘプタンによって代表される炭化水素系溶媒、酢酸エチルによって代表されるエステル系溶媒が挙げられる。又、無溶媒の条件で反応を行うこともできる。好ましくはケトン系溶媒、エーテル系溶媒が挙げられる。

【0177】

反応温度は、通常 -80℃ から用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、20℃ ~ 反応溶媒の還流温度である。

【0178】

反応原料のモル比は、 R^6-X^2 / 化合物 (I-1) は 0.5 ~ 20.0 の範囲であり、好ましくは 1.0 ~ 10.0 の範囲である。

【0179】

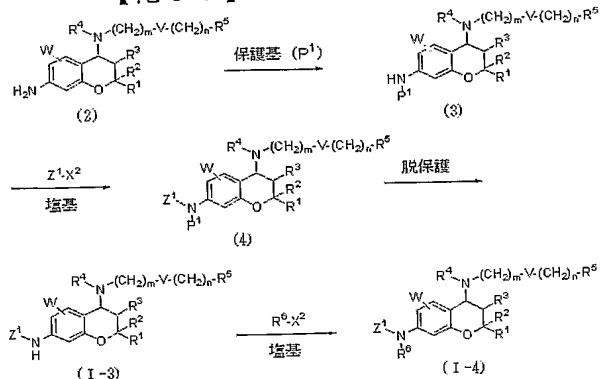
塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミンによって代表されるトリアルキルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、2,6-ジ-*t*-ブチルピリジン、2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルピリジン、プロトンポンプによって代表されるピリジン系アミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムによって代表される無機塩基が挙げられ、好ましくは、炭酸カリウムによって代表される無機塩基が挙げられる。

【0180】

一般式 (I) で表される化合物のうち、Y が単結合であり、Z が C_{1-4} アルキル基 (該 C_{1-4} アルキル基は、1 ~ 5 個のハロゲン原子又はフェニル基 (該フェニル基は、 C_{1-4} アルキル基で任意に置換されていてもよい。)) で任意に置換されていてもよい。) である化合物は、以下に示す方法により製造することができる。

【0181】

【化 67】



【0182】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 m 、 n 、 V 、 W 及び X^2 は、前記と同じであり、 Z^1 は、 C_{1-4} アルキル基(該 C_{1-4} アルキル基は、1~5個のハロゲン原子又はフェニル基(該フェニル基は、 C_{1-4} アルキル基で任意に置換されていてもよい。))で任意に置換されていてもよい。)を意味し、 P^1 は、ホルミル、 α -ブトキシカルボニル及びベンジロキシカルボニル等の保護基を意味する。)

即ち、式(2)で表される化合物に保護基(P^1)を導入して(3)とした後、塩基の存在下、 Z^1 - X^2 を反応させることにより(4)とし、続いて、脱保護をすることにより、 R^6 が水素原子である(I-3)を製造することができる。

【0183】

又、塩基の存在下、(I-3)と R^6 - X^2 を反応させることにより、 R^6 が C_{1-4} アルキル基である(I-2)を製造することができる。

【0184】

但し、 R^4 が水素原子の場合は、式(2)で表される化合物に保護基(P^1)を導入する際、2当量以上の試薬を使用し、4位及び7位の二つの窒素原子に保護基(P^1)を導入するか又は保護基(P^1)を導入する前に、 R^4 の位置に α -ブトキシカルボニル等の保護基を導入しておき、 Z^1 - X^2 を反応させた後、同時又は順次脱保護することにより、(I-3)を製造することができる。

【0185】

R^4 が水素原子である(I-4)は、(I-3)と R^6 - X^2 を反応させる前に、 R^4 の位置に α -ブトキシカルボニル等の保護基を導入しておき、 R^6 - X^2 を反応させた後に脱保護することにより製造することができる。

【0186】

α -ブトキシカルボニル等の保護基の導入及び脱保護は、公知の方法で行うことができる。

【0187】

保護基(P^1)の導入については、例えば、ホルミルの場合は、ギ酸-酢酸 酸無水物やギ酸フェニルを、例えば、 α -ブトキシカルボニルの場合は、二炭酸ジ- α -ブチルを、ベンジロキシカルボニルの場合は、クロロギ酸ベンジルを公知の方法で処理することにより達成される。

【0188】

塩基の存在下、(3)と Z^1 - X^2 から(4)を製造する反応条件は、一般式(I-1)で表される化合物と R^6 - X^2 との反応条件と同様である。

【0189】

脱保護の反応条件は、酸、塩基、加水素分解等の公知の方法で処理することにより達成される。

【0190】

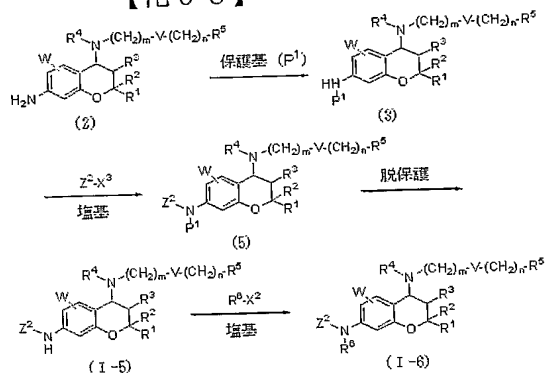
塩基の存在下、(I-3)と R^6 - X^2 から(I-4)を製造する反応条件は、一般式(I-1)で表される化合物と R^6 - X^2 との反応条件と同様である。

【0191】

一般式 (I) で表される化合物のうち、Y が単結合であり、Z がフェニル基 (該フェニル基は、C₁ - 4 アルキル基で任意に置換されていてもよい。) である化合物は、以下に示す方法により製造することができる。

【0192】

【化68】



【0193】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、m、n、V、P¹、W及びX²は、前記と同じであり、Z²は、フェニル基 (該フェニル基は、C₁ - 4 アルキル基で任意に置換されていてもよい。) を意味し、X³は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等の脱離基を意味する。)

即ち、式 (2) で表される化合物に保護基 (P¹) を導入して (3) とした後、塩基の存在下、(3) と Z²-X³ を反応させることにより (5) とし、続いて、脱保護をすることにより、R⁶ が水素原子である (I-5) を製造することができる。

【0194】

又、塩基の存在下、(I-5) と R⁶-X² を反応させることにより、R⁶ が C₁ - 4 アルキル基である (I-6) を製造することができる。

【0195】

但し、R⁴ が水素原子の場合は、式 (2) で表される化合物に保護基 (P¹) を導入する際、2 当量以上の試薬を使用し、4 位及び 7 位の二つの窒素原子に保護基 (P¹) を導入するか又は保護基 (P¹) を導入する前に、R⁴ の位置に *tert*-ブトキシカルボニル等の保護基を導入しておき、Z²-X³ と反応させた後、同時又は順次脱保護することにより、(I-5) を製造することができる。

【0196】

R⁴ が水素原子である (I-6) は、(I-5) と R⁶-X² を反応させる前に、R⁴ の位置に *tert*-ブトキシカルボニル等の保護基を導入しておき、R⁶-X² と反応させた後に脱保護することにより製造することができる。

【0197】

tert-ブトキシカルボニル等の保護基の導入及び脱保護は、公知の方法で行うことができる。

【0198】

保護基 (P¹) の導入については、例えば、ホルミルの場合は、ギ酸-酢酸 酸無水物やギ酸フェニルを、例えば、*tert*-ブトキシカルボニルの場合は、二炭酸ジ-*tert*-ブチルを、ベンジロキシカルボニルの場合は、クロロギ酸ベンジルを公知の方法で処理することにより達成される。

【0199】

一般式 (3) によって表される化合物と Z²-X³ との反応に用いる溶媒としては下記のもの挙げられる。

【0200】

ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド

又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジメトキシエタン又はテトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテルによって代表されるエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリルによって代表されるニトリル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンによって代表されるケトン系溶媒、ベンゼン、トルエンによって代表される芳香族炭化水素系溶媒、ヘキサン、ヘプタンによって代表される炭化水素系溶媒、酢酸エチルによって代表されるエステル系溶媒が挙げられる。又、無溶媒の条件で反応を行うこともできる。好ましくは炭化水素系溶媒、スルホキシド系溶媒、アミド系溶媒が挙げられる。

【0201】

反応温度は、通常 -80°C から用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、 50°C ～ 120°C である。

【0202】

反応原料のモル比は、 $\text{Z}^2\text{-X}^3$ /化合物(3)は $0.5\sim 20.0$ の範囲であり、好ましくは $1.0\sim 10.0$ の範囲である。

【0203】

塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミンによって代表されるトリアルキルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、2,6-ジ-*t*-ブチルピリジン、2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルピリジン、プロトンポンプによって代表されるピリジン系アミン、カリウム-*t*-ブトキシド、ナトリウム-*t*-ブトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシドによって代表される金属アルコキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムによって代表される無機塩基が挙げられ、好ましくは、金属アルコキシド、無機塩基が挙げられる。

【0204】

反応に金属触媒を加えることもできる。金属触媒としては、ヨウ化銅、塩化銅、酸化銅に代表される銅触媒、塩化パラジウム、臭化パラジウム、ヨウ化パラジウム、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム、ジクロロビス(ジフェニルフォスフィノエタン)パラジウム、ジクロロビス(ジフェニルフォスフィノプロパン)パラジウム、ジクロロビス(ジフェニルフォスフィノブタン)パラジウム、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム、パラジウムジベンジリデンアセトンなどのパラジウム触媒等が挙げられる。

【0205】

金属触媒を用いる場合は配位子を加えることもできる。配位子としては、トリフェニルフォスフィン、トリブチルフォスフィン、ジフェニルフォスフィノエタン、ジフェニルフォスフィノプロパン、ジフェニルフォスフィノブタンに代表されるようなフォスフィン系配位子が挙げられる。

【0206】

脱保護の反応条件は、酸、塩基、加水素分解等の公知の方法で処理することにより達成される。

【0207】

塩基の存在下、(I-5)と $\text{R}^6\text{-X}^2$ から(I-6)を製造する反応条件は、一般式(I-1)で表される化合物と $\text{R}^6\text{-X}^2$ との反応条件と同様である。

【0208】

一般式(I)により表される化合物のうち光学活性体の合成は、ラセミ体を光学分割する方法(特開平3-141286号公報、米国特許5097037号及び欧州特許409165号)を利用することにより達成される。

【0209】

又、一般式(2)により表される化合物の光学活性体の合成は、不斉合成による方法(特表平5-507645号公報、特開平5-301878号公報、特開平7-28598

3号公報、欧州特許535377号公開公報及び米国特許5420314号)を利用することにより達成される。

【0210】

前述したように、本発明者らは一般式(I)で表わされる化合物には強い不応期延長作用を有していることを見出した。不応期延長作用は抗不整脈作用の奏功機序の1つであり、臨床の不整脈に対する有効性を外挿しうる重要な指標である。不応期延長作用を主たる機序とする従来の抗不整脈薬(例えばVaughan Williamsによる抗不整脈薬分類の第3群に属するd-ソタロールなど)は、不応期延長作用と関連のある心室筋活動電位の延長に基づくtorsades de pointes等の突然死を誘発しうる極めて危険な不整脈誘発作用が重大な課題とされており、心房筋が主体の不整脈(上室性頻拍症、心房粗動、心房細動など)に対する治療の問題になっている。

【0211】

この課題を解決するために本発明者らは、心室筋よりも心房筋に選択的な不応期延長作用を有する化合物の探索研究を実施し、一般式(I)で表される化合物に、心室筋の不応期および活動電位に影響することなく心房筋に選択的な不応期延長作用があることを見出した。本発明者らの発見の既存技術との違いは、これらの化合物群に対して心房筋に選択的な不応期延長作用を付与し得たところにあり、このことは、摘出した心室筋の活動電位持続時間に影響しないこと、および麻酔動物の心電図QTに影響を及ぼさないことによっても示されている。以上のことから、本化合物は心室筋における不整脈誘発作用を持ち合わせず、既存技術に比べて心房筋が主体の不整脈においてより安全な使用に貢献できる可能性を提供しうるものである。この技術は、心房性不整脈に係わる、例えば発作性、慢性、手術前、手術中あるいは手術後の抗心房細動剤、抗心房粗動剤、抗心房性頻脈剤としての治療あるいは予防的な利用、心房性不整脈に基づく塞栓症への進展予防、心房性不整脈あるいは頻脈を原因とする心室性不整脈あるいは頻脈への移行の予防、心室性不整脈あるいは頻脈に移行しうる心房性不整脈あるいは頻脈予防作用に基づく生命予後悪化の予防の目的として有用である。

【0212】

本発明は、これらの治療に一般式(I)で表わされる化合物の有効な量を含む医薬組成物又は獣医薬組成物を提供する。

【0213】

本発明に係る化合物の投与形態としては、注射剤(皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内注射)、軟膏剤、坐剤、エアゾール剤等による非経口投与又は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁液剤等による経口投与をあげることができる。

【0214】

本発明に係る化合物を含有する上記の医薬的又は獣医薬的組成物は、全組成物の重量に対して、本発明に係る化合物を約0.01~99.5%、好ましくは、約0.1~30%を含有する。

【0215】

本発明に係る化合物に又は該化合物を含有する組成物に加えて、他の医薬的に又は獣医薬的に活性な化合物を含ませることができる。

【0216】

また、これらの組成物は、本発明に係る化合物の複数を含ませることができる。

【0217】

本発明化合物の臨床的投与量は、年齢、体重、患者の感受性、症状の程度等により異なるが、通常効果的な投与量は、成人一日0.003~1.5g、好ましくは、0.01~0.6g程度である。しかし必要により上記の範囲外の量を用いることもできる。

【0218】

本発明化合物は、製薬の慣用手段によって投与用に製剤化される。

【0219】

即ち、経口投与用の錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤は、賦形剤、例えば白糖、乳糖、ブドウ糖、でんぷん、マンニット；結合剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、シロ

ップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン；崩壊剤、例えばでんぷん、カルボキシメチルセルロース又はそのカルシウム塩、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール；滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム又はカルシウム、シリカ；潤滑剤、例えばラウリル酸ナトリウム、グリセロール等を使用して調製される。

【0220】

注射剤、液剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤及びエアゾール剤は、活性成分の溶剤、例えば水、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール；界面活性剤、例えばソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、水素添加ヒマシ油のポリオキシエチレンエーテル、レシチン；懸濁剤、例えばカルボキシメチルナトリウム塩、メチルセルロース等のセルロース誘導体、トラガント、アラビアゴム等の天然ゴム類；保存剤、例えばパラオキシ安息香酸のエステル、塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸塩等を使用して調製される。

【0221】

経皮吸収型製剤である軟膏には、例えば白色ワセリン、流動パラフィン、高級アルコール、マクロゴール軟膏、親水軟膏、水性ゲル基剤等が用いられる。

【0222】

坐剤は、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、ラノリン、脂肪酸トリグリセライド、ココナット油、ポリソルベート等を使用して調製される。

【実施例】

【0223】

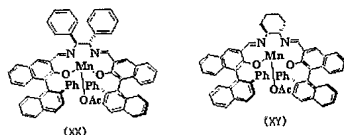
以下、本発明を実施例にて詳述するが、本発明は、これらの実施例に何ら限定されるものではない。

〔合成例〕

尚、Ph, Phサレンマンガン錯体 (XY)、Cyc, Phサレンマンガン錯体 (XX) とは以下の構造式で示される光学活性化合物を意味し、特開平 7-285983 号公報記載の方法に順次じて合成したものを用いた。

【0224】

【化69】



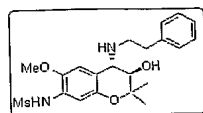
【0225】

合成例 1

N-{3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)]アミノ}-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミド

【0226】

【化70】

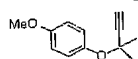


【0227】

4-(1, 1-ジメチル-2-プロペニルオキシ) アニソール

【0228】

【化71】



【0229】

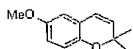
4-メトキシフェノール (15.0 g, 121 mmol) のアセトニトリル (75 mL) 溶液に氷冷下、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデセン (23.9g, 157 mmol) を加え0℃で30分攪拌した (溶液 1)。2-メチル-3-ブテン-2-オール (11.7 g, 139 mmol) のアセトニトリル (75 mL) 溶液に氷冷下、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデセン (23.9g, 157 mmol) を加え0℃で30分攪拌し、続いて、無水トリフルオロ酢酸 (25.4 g, 121 mmol) を加え、0℃で30分攪拌した (溶液 2)。溶液 1 に塩化第一銅 (36mg, 0.36 mmol) を加え、続いて溶液 2 を15分かけて滴下した。滴下終了後室温に昇温し、終夜攪拌した。反応終了後、反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、溶媒を減圧留去した。残渣に1 mol/L塩酸水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出、有機相を1 mol/L塩酸水溶液で1回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、飽和食塩水で1回洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して、そのまま次の反応に用いた。

【0230】

6-メトキシ-2, 2-ジメチル-2H-1-ベンゾピラン

【0231】

【化72】



【0232】

4- (1, 1-ジメチル-2-プロペニルオキシ) アニソールの1, 2-ジクロロベンゼン (50 mL) 溶液を190℃で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/クロロホルム = 3/1) で精製し、目的物を赤色油状物として得た (2工程、収率61%)。

【0233】

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 5.64 (d, J = 9.9Hz, 1H), 6.28 (d, J = 9.9Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.64-6.73 (m, 2H)

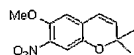
LC/MS (ESI⁺): 191 [M⁺+1]

【0234】

6-メトキシ-2, 2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン

【0235】

【化73】



【0236】

6-メトキシ-2, 2-ジメチル-2H-1-ベンゾピラン (3.1 g, 16.4 mmol) の酢酸 (6.2 mL) 及び無水酢酸 (6.2 mL) の混合溶液を氷冷し、硝酸 (1.37 mL, 18.0 mmol) を滴下した後、0℃で1時間攪拌した。反応終了後、反応液に1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル (150 mL) で抽出した。有機相を1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液で2回、飽和食塩水で1回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1) で精製し、目的物を黄色結晶として得た (収率79%)。

【0237】

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 5.85 (d, J = 9.6Hz, 1H), 6.33 (d, J = 9.6Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.34 (s, 1H)

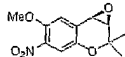
LC/MS (ESI⁺): 236 [M⁺+1]

【0238】

(3R*, 4R*)-3, 4-エポキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-7-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン

【0239】

【化74】



【0240】

6-メトキシ-2, 2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン(10.0 g, 42.5 mmol) のアセトニトリル溶液(300 mL)に、室温でN-メチルイミダゾール(0.678mL, 8.50 mmol)、(R,R,S,S)- Ph, Phサレンマンガン錯体(XY)(880 mg, 0.850 mmol)、ヨードソベンゼン(18.7mg, 85.0 mmol)を加え、2時間攪拌した。反応終了後、反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、セライト濾過し、酢酸エチルで抽出、有機層を水、塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し、目的物を黄色結晶として得た。(収率75%, 光学純度 99.7% ee)

【0241】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (s, 3H), 1.58(s, 3H), 3.53 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 7.08 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)

MS (EI): 251 [M^+]

HPLC: 18.6 min (エナンチオマー 24.1 min)

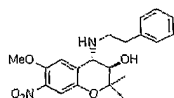
HPLC条件: chiralcel OJ-RH, MeCN/MeOH/0.01 M NaCl aq. =1/3/5, 1.0 ml/min, 40°C, 256 nm

【0242】

(3R*, 4S*)-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-7-ニトロ-4- [(2-フェニルエチル) アミノ] -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-オール

【0243】

【化75】



【0244】

(3R*, 4R*)-3, 4-エポキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-7-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン (2.50 g, 9.95 mmol) の1,4-ジオキサン (5.0 mL)溶液に、室温で過塩素酸リチウム(1.06 g, 9.95 mmol)と4-(フェニルエチル)アミン (1.50 mL, 11.9 mmol)を加え、80°Cで1時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残査をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=6/4)で精製し、目的物を橙色アモルファス状物として得た(定量的)。

【0245】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (s, 3H), 1.47(s, 3H), 2.73-2.95 (m, 4H), 3.60 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 7.21-7.35 (m, 6H)

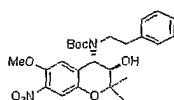
MS (EI): 372 [M^+]

【0246】

t-ブチル (3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-7-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル (2-フェニルエチル) カルバメート

【0247】

【化76】



【0248】

(3R*, 4S*)-6-メトキシ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-オール (407mg, 1.09 mmol) と炭酸ジ-*t*-ブチル (477 mg, 2.19 mmol) のテトラヒドロフラン (6.0 mL) 溶液に、0℃でトリエチルアミン (305 mL, 2.19 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機相を 1 mol/L 塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、目的物を黄色アモルファス状物として得た (収率88%)。

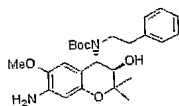
MS (EI): 473 [M⁺+1]

【0249】

t-ブチル (3R*, 4S*)-7-アミノ-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル (2-フェニルエチル) カルバメート

【0250】

【化77】



【0251】

t-ブチル (3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル (2-フェニルエチル) カルバメート (1.32 g, 2.80 mmol) と5%パラジウム-炭素 (132 mg) のメタノール (26 mL) 溶液を、水素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応液をセライトろ過し、溶媒を留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、目的物を無色固形物として得た (収率94%)。

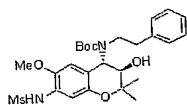
LC/MS (ESI⁺): 443[M⁺+1]

【0252】

t-ブチル (3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2,2-ジメチル-7-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル (2-フェニルエチル) カルバメート

【0253】

【化78】



【0254】

t-ブチル (3R*, 4S*)-7-アミノ-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2,2-トリメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル (2-フェニルエチル) カルバメート (1.16 mg, 2.62 mmol) のピリジン (11.6 mL) 溶液に、0℃でメタンスルホニルクロリド (0.223 mL, 2.88 mmol) を加え、室温に昇温して終夜攪拌した。反応終了後、反応液に 1 mol/L 塩酸水溶液 (約30 mL) を加え pH を5-9に調整後、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、目的物を無色油状物として得た (収率77%)。

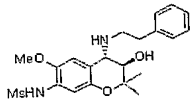
MS (EI): 520[M⁺]

【0255】

N-[(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル]メタンスルホニルアミド

【0256】

【化79】



【0257】

t-ブチル (3R*, 4S*) -3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-7-[(メチルスルホニル)アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル (2-フェニルエチル) カルバメート (300mg, 0.577 mmol) のジクロロメタン (3.0 mL) 溶液を 0℃ に冷却し、トリフルオロ酢酸 (3.0 mL) を加え、0℃ で 1 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製し、目的物を灰色アモルファス状物として得た (収率 99%)。

【0258】

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.93-3.16 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.02-7.32 (m, 7H)
MS (EI): 420 [M⁺]

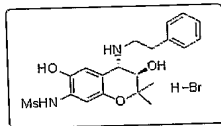
【0259】

合成例 2

N-[(3R*, 4S*) -3, 6-ジヒドロキシ-2, 2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル]メタンスルホンアミド

【0260】

【化80】



【0261】

t-ブチル (3R*, 4S*) -7-[(メチルスルホニル)アミノ]-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル (2-フェニルエチル) カルバメート (300mg, 0.58 mmol) のジクロロメタン (3.0 mL) 溶液に、氷冷下で 1 mol/L 三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液 (2.88 mL, 2.88 mmol) を加え、0℃ で 1 時間攪拌した。反応終了後、メタノールを加え 30 分攪拌後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、固形物を 50℃ で 2 時間減圧乾燥し、目的物の臭化水素酸塩を黄色固形物として得た。(収率 56%)。

【0262】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.08 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 2.99-3.11 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 3.89 (dd, J = 6.6, 8.8 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.23-7.36 (m, 5H), 8.82 (s, 1H), 8.88 (brs, 1H), 9.35 (brs, 1H), 9.54 (s, 1H)

LC/MS (ESI⁺): 407 [M⁺+1], (ESI⁻): 405 [M⁻-1]

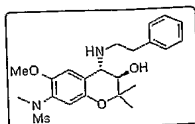
【0263】

合成例 3

N-[(3R*, 4S*) -3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル]-N-メチル-メタンスルホンアミド

【0264】

【化81】

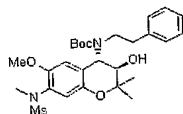


【0265】

t-ブチル (3R*, 4S*) -3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-7-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カルバメート

【0266】

【化82】



【0267】

t-ブチル (3R*, 4S*) -3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-7-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カルバメート(227mg, 0.423 mmol)と炭酸カリウム(76 mg, 0.550 mmol)のアセトン(2.3 mL)溶液に、室温でヨウ化メチル(0.040 mL, 0.635 mmol)を加え終夜攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し、目的物を無色アモルファス状物として得た(収率93%)。

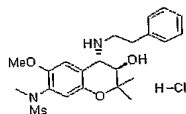
LC/MS (ESI⁺): 535 [M⁺+1], 557 [M⁺+Na]

【0268】

N-{(3R*, 4S*) -3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル}-N-メチル-メタンスルホンアミド

【0269】

【化83】



【0270】

t-ブチル (3R*, 4S*) -3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-7-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カルバメート(201mg, 0.389 mmol)に、室温で4 mol/L塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(2.01 mL, 8.04 mmol)を加え、100℃で30分攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、得られた固形物を2-プロパノールで洗浄し、目的物の塩酸塩を淡青色固形物として得た。(収率84%)。

【0271】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.09 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.02-3.19 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.00 (dd, J = 5.8, 9.3 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.23-7.36 (m, 5H), 7.68 (s, 1H), 9.48 (brs, 1H), 9.81 (brs, 1H)

LC/MS (ESI⁺): 435 [M⁺+1]

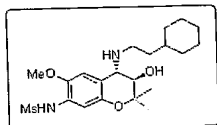
【0272】

合成例4

N-{(3R*, 4S*) -4-[(2-シクロヘキシルエチル)アミノ]-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミド

【0273】

【化 8 4】

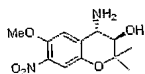


【0 2 7 4】

(3R*, 4S*) -4-アミノ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-7-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-オール

【0 2 7 5】

【化 8 5】



【0 2 7 6】

(3R*, 4R*) -3, 4-エポキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-7-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン (2.64g, 10.5 mmol) のエタノール (26 mL) 溶液に、室温でアンモニア水 (26 mL) を加え、封管中 100°C で 2 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、目的物を赤色アモルファス状物として得た (収率 84 %)。

【0 2 7 7】

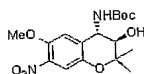
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.20 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.60 (brs, 3H), 3.38 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.31 (s, 1H),

【0 2 7 8】

t-ブチル[(3R*, 4S*) -3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-7-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]カルバメート

【0 2 7 9】

【化 8 6】



【0 2 8 0】

(3R*, 4S*) -4-アミノ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-7-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-オール (2.62g, 9.77 mmol) と炭酸ジ-t-ブチル (4.26 g, 19.5 mmol) のテトラヒドロフラン (52 mL) 溶液に、0°C でトリエチルアミン (2.72 mL, 19.5 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機相を 1 mol/L 塩酸水溶液と飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、目的物を黄色固形物として得た (収率 92 %)。

【0 2 8 1】

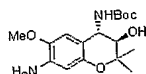
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.61 (s, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 3.62-3.67 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.72 (m, 1H), 4.87-4.94 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.32 (s, 1H)

【0 2 8 2】

t-ブチル[(3R*, 4S*) -7-アミノ-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]カルバメート

【0 2 8 3】

【化 8 7】



【0 2 8 4】

t-ブチル[(3R*, 4S*) -3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-7-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]カルバメート (3.31 g, 8.96 mmol)

1) と5%パラジウム-炭素(330 mg)のエタノール(66 mL)溶液を、水素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応液をセライトろ過し、溶媒を留去後、残査をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1)で精製し、目的物を無色アモルファス状物として得た(収率33%)。

【0285】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 3.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.97 (s, 1H), 4.62 (dd, $J = 7.4, 8.8$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.59 (s, 1H)

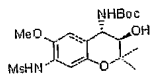
LC/MS (ESI^+): 339 [$\text{M}^+ + 1$], 361 [$\text{M}^+ + \text{Na}$]

【0286】

t-ブチル[(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-7-[(メチルスルホニル)アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]カルバメート

【0287】

【化88】



【0288】

t-ブチル[(3R*, 4S*)-7-アミノ-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]カルバメート(980mg, 2.90 mmol)のピリジン(9.8 mL)溶液に、室温でメタンスルホニルクロリド(0.25 mL, 3.19 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応液に1 mol/L塩酸水溶液(約30 mL)を加えpHを5-9に調整後、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、固化した残査をメタノールとジイソプロピルエーテルの混合溶媒で洗浄し、目的物を桃色固形物として得た(収率79%)。

【0289】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 3.00 (s, 3H), 3.61 (d, $J = 3.0, 8.9$ Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.69 (dd, $J = 8.0, 8.9$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.01 (s, 1H)

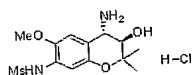
LC/MS (ESI^+): 438 [$\text{M}^+ + \text{Na}$], (ESI^-): 415 [$\text{M}^+ - 1$]

【0290】

N-(4-アミノ-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル)メタンスルホンアミド 塩酸塩

【0291】

【化89】



【0292】

t-ブチル[(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-7-[(メチルスルホニル)アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]カルバメート(419mg, 1.00 mmol)に、室温で4 mol/L塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液(2.52 mL, 10.0 mmol)を加え、100°Cで30分攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、得られた固形物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、目的物の塩酸塩を無色固形物として得た(収率99%)。

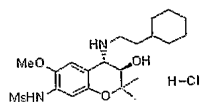
LC/MS (ESI^+): 339 [$\text{M}^+ + \text{Na}$], (ESI^-): 315 [$\text{M}^+ - 1$]

【0293】

N-{(3R*, 4S*)-4-[(2-シクロヘキシルエチル)アミノ]-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミド

【0294】

【化90】



【0295】

N-(4-アミノ-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル)メタンスルホンアミド 塩酸塩 (118mg, 0.34 mmol) とシクロヘキシルアセトアルデヒド (63 mg, 0.50 mmol) 及びトリエチルアミン (0.034 mL, 0.34 mmol) のメタノール (2.4mL) 溶液に、室温でシアノ水素化ホウ素ナトリウム (42 mg, 0.67 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、水を加え酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製し、目的物をオイル状物として得た。これに1,4-ジオキサン (0.40 mL) 溶液として、さらに4 mol/L塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (0.40 mL, 2.0 mmol) を加え、0℃で30分攪拌した。さらにジイソプロピルエーテル (5mL) を加え30分攪拌し結晶をろ取することで、目的物の塩酸塩を無色固形物として得た。(収率34%)。

【0296】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87-1.69 (m, 13H), 1.24 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.49-2.57 (m, 1H), 2.63-2.72 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.84 (s, 1H), 7.00 (s, 1H)
LC/MS (ESI^+): 427 [$\text{M}^+ + 1$], (ESI^-): 425 [$\text{M}^+ - 1$]

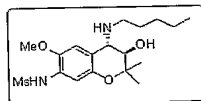
【0297】

合成例5

N-{(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2,2-ジメチル-4-(ペンチルアミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミド

【0298】

【化91】



【0299】

同様に合成し、目的物の塩酸塩を無色固形物として得た。(収率32%)。

【0300】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.23-1.52 (m, 6H), 1.18 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.47-2.55 (m, 1H), 2.61-2.70 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.59 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.99 (s, 1H)
LC/MS (ESI^+): 387 [$\text{M}^+ + 1$], (ESI^-): 385 [$\text{M}^+ - 1$]

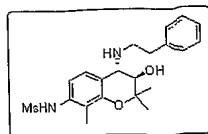
【0301】

合成例6

N-{3-ヒドロキシ-2,2,8-トリメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミド

【0302】

【化92】

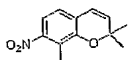


【0303】

2,2,8-トリメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン

【0304】

【化93】



【0305】

合成例1と同様に合成した。(2工程、収率70%)。

【0306】

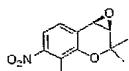
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 5.78 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H),
MS (EI): 219 [M^+]

【0307】

(3R*, 4R*)-3, 4-エポキシ-2,2,8-トリメチル-7-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン

【0308】

【化94】



【0309】

2,2,8-トリメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン (3.32g, 15.1 mmol) の酢酸エチル溶液 (50 mL) に、室温でN-メチルイミダゾール (0.482 mL, 6.05 mmol)、(R,R,S,S)-Ph, Phサレンマンガン錯体 (XY) (142 mg, 0.151 mmol) を加え、室温で次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (34.1 mL, 1.776 mol/kg, 60.5 mmol) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、セライト濾過し、酢酸エチルで抽出、有機層を水、塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7/1) で精製し、目的物を淡黄色結晶として得た。(収率78%、光学純度 99% ee)

【0310】

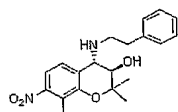
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.55 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)
HPLC: 18.7 min (エナンチオマー 21.8 min)
HPLC条件: chiralcel OJ-RH, MeCN/MeOH/0.01 M NaCl aq. =1/3/3, 1.0 ml/min, 40°C, 256 nm

【0311】

(3R*, 4S*)-2,2,8-トリメチル-7-ニトロ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-オール

【0312】

【化95】



【0313】

(3R*, 4R*)-3, 4-エポキシ-2,2,8-トリメチル-7-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン (600 mg, 2.55 mmol) の1,4-ジオキサン (1.2 mL) 溶液に、室温で過塩素酸リチウム (271 mg, 2.55 mmol) と4-(フェニルエチル)アミン (0.384 mL, 3.06 mmol) を加え、80°Cで1時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウムを加え酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、目的物を橙色油状物として得た (収率99%)。

【0314】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.72-2.91 (m, 4H), 3.54 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.1

9 (m, 6H)

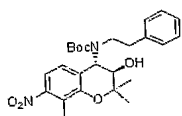
MS (EI): 356[M⁺]

【0315】

t-ブチル (3R*, 4S*) -3-ヒドロキシ-2, 2, 8-トリメチル-7-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル (2-フェニルエチル) カルバメート

【0316】

【化96】



【0317】

(3R*, 4S*)-2,2,8-トリメチル-7-ニトロ-4- [(2-フェニルエチル) アミノ] -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-オール (896mg, 2.51 mmol) と炭酸ジ-tert-ブチル (1.10 g, 5.03 mmol) のテトラヒドロフラン (9.0 mL) 溶液に、0℃でトリエチルアミン (700 mL, 5.03 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機相を 1 mol/L 塩酸水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、目的物を無色アモルファス状物として得た (収率86%)。

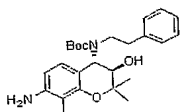
MS (EI): 456 [M⁺]

【0318】

t-ブチル (3R*, 4S*) -7-アミノ-3-ヒドロキシ-2, 2, 8-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル (2-フェニルエチル) カルバメート

【0319】

【化97】



【0320】

t-ブチル (3R*, 4S*) -3-ヒドロキシ-2, 2, 8-トリメチル-7-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル (2-フェニルエチル) カルバメート (980 mg, 2.15 mmol) と5%パラジウム-炭素 (98 mg) のエタノール (19.6 mL) 溶液を、水素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応終了後、反応液をセライトろ過し、溶媒を留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、目的物を無色固形物として得た (収率87%)。

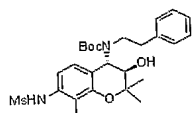
LC/MS (ESI⁺): 427[M⁺+1]

【0321】

t-ブチル (3R*, 4S*) -3-ヒドロキシ-2, 2, 8-トリメチル-7- [(メチルスルホニル) アミノ] -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル (2-フェニルエチル) カルバメート

【0322】

【化98】



【0323】

t-ブチル (3R*, 4S*) -7-アミノ-3-ヒドロキシ-2, 2, 8-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル (2-フェニルエチル) カルバメート (440 mg, 1.03 mmol) のピリジン (4.4 mL) 溶液に、室温でメタンサルホニルクロリド (0.31 mL, 3.52 mmol) を加え、室温で3時間撹拌した。反応終了後、反応液に 1 mol/L 塩酸水溶液

液(約30 mL)を加え pHを5-9に調整後、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し、目的物を無色油状物として得た(収率75%)。

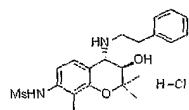
LC/MS (ESI⁺): 527[M⁺+Na], (ESI⁻): 503[M⁺-1]

【0324】

N-{3-ヒドロキシ-2,2,8-トリメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミド

【0325】

【化99】



【0326】

t-ブチル (3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2,8-トリメチル-7-[(メチルスルホニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カルバメート(390mg, 0.77 mmol)の1,4-ジオキサン(3.9 mL)溶液に、室温で4 mol/L塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(1.94 mL, 7.8 mmol)を加え、100℃で30分撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、得られた固形物を酢酸エチル/ヘキサン=1/3溶液で洗浄し、目的物の塩酸塩を無色固形物として得た。(収率92%)。

【0327】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.08 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.02-3.36 (m, 4H), 4.01 (dd, J= 6.1, 8.2 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 6.1Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22-7.34 (m, 5H), 7.66 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 9.20(s, 1H), 9.35 (brs, 1H), 9.80 (brs, 1H)

LC/MS (ESI⁺): 405[M⁺+1], (ESI⁻): 403[M⁺-1]

【0328】

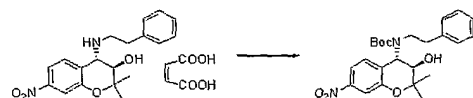
合成例7

N-{(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミド マレイン酸塩

ターシャリーブチル (3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カルバメート

【0329】

【化100】



【0330】

(3R*, 4S*)-2,2-ジメチル-7-ニトロ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-ベンゾピラン-3-オール マレイン酸塩(5.20g, 11.3 mmol)の酢酸エチル懸濁液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた(3R*, 4S*)-2,2-ジメチル-7-ニトロ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-ベンゾピラン-3-オールをテトラヒドロフラン(50 mL)に希釈した。ターシャリーブチルカルボニル無水物(2.96 g, 27.1 mmol)を加え、室温で1日撹拌し、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄後、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10:1)で精製し、ターシャリーブチル(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カルバメート(収率91%)を得た。

MS(ESI⁺) m/z: 443 [M⁺+1]

MS(ESI⁻) m/z; 441 [M⁺-1]

【0331】

ターシャリーブチル (3R^{*}, 4S^{*})-7-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート

【0332】

【化101】



【0333】

ターシャリーブチル (3R^{*}, 4S^{*})-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート(4.55g, 10.3 mmol)のエタノール(91 mL)溶液にパラジウム/カーボン(230 mg)を加え、常圧で水素を添加し、室温で1日攪拌した。反応液をセライトろ過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5:1)で精製し、ターシャリーブチル (3R^{*}, 4S^{*})-7-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート(収率93%)を得た。

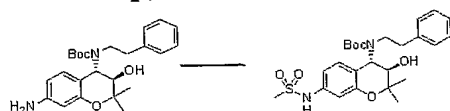
MS(ESI⁺) m/z; 413 [M⁺+1]MS(ESI⁻) m/z; 457 [M⁺+45]

【0334】

ターシャリーブチル (3R^{*}, 4S^{*})-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-[(メタンスルホニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カルバメート

【0335】

【化102】



【0336】

ターシャリーブチル (3R^{*}, 4S^{*})-7-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート(321mg, 0.779 mmol)のテトラヒドロフラン(3.2 mL)溶液にトリエチルアミン(239 μL, 1.71 mmol)を加え、0℃でメシクロリド(60.3 μL, 0.779 mmol)を滴下した。室温で2時間攪拌後、0℃でメシクロリド(60.3 μL, 0.779 mmol)を追加した。室温で攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3:1)で精製し、ターシャリーブチル (3R^{*}, 4S^{*})-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-[(メタンスルホニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カルバメート(収率65%)を得た。

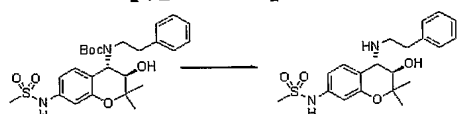
MS(ESI⁺) m/z; 491 [M⁺+1]MS(ESI⁻) m/z; 489 [M⁺-1]

【0337】

N-{(3R^{*}, 4S^{*})-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミド

【0338】

【化103】



【0339】

ターシャリーブチル {(3R^{*}, 4S^{*})-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-[(メタンスルホニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カルバメート}

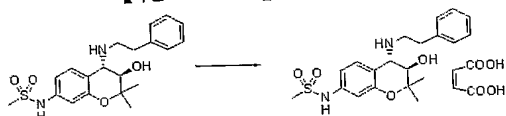
ル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル}(2-フェニルエチル)カルバメート (1.2g, 2.4 mmol) の 4 mol/L 塩酸-ジオキサン溶液 (24 mL) を室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1:1)で精製し、N-[(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル]メタンスルホンアミド(収率58%)を得た。

【0340】

N-[(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル]メタンスルホンアミド マレイン酸塩

【0341】

【化104】



【0342】

N-[(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル]メタンスルホンアミド (66.8mg, 0.171 mmol) のエタノール溶液にマレイン酸 (22 mg, 0.19 mmol) のエタノール溶液を滴下した。減圧濃縮後、生じた固形物を酢酸エチルに懸濁させた。懸濁液を攪拌、固形物を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥し N-[(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル]メタンスルホンアミド マレイン酸塩(収率85%)を得た。

白色固体

【0343】

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.10 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.80-3.50 (m, 7H), 3.90 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 6.04 (s, 2H), 6.16 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.15-7.40 (m, 5H), 7.50 (m, 1H), 9.93 (br, 1H).

MS(ESI⁺) m/z; 391 [M⁺+1]MS(ESI⁻) m/z; 389 [M⁺-1]

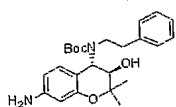
【0344】

合成例 8

N-[(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル]エタンスルホンアミド塩酸塩
ターシャリーブチル(3R*, 4S*)-7-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート

【0345】

【化105】



【0346】

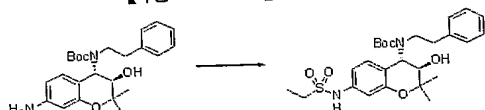
合成例7の合成法に準じて合成した。

【0347】

ターシャリーブチル(3R*, 4S*)-7-[(エチルスルホニル)アミノ]-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート

【0348】

【化106】



【0349】

ターシャリーブチル(3R*, 4S*)-7-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート(190mg, 0.459 mmol)のピリジン(2 mL)溶液に、0℃でエチルスルホニルクロリド(48 μ L, 0.46 mmol)を滴下し、室温で14時攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、1 mol/L塩酸水溶液および飽和食塩水で洗浄後、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3:1)で精製し、ターシャリーブチル(3R*, 4S*)-7-[(エチルスルホニル)アミノ]-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメートを定量的に得た。

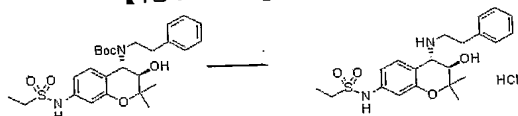
MS(ESI⁻) m/z; 503 [M⁺-1]

【0350】

N-{(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}エタンスルホンアミド塩酸塩

【0351】

【化107】



【0352】

ターシャリーブチル(3R*, 4S*)-7-[(エチルスルホニル)アミノ]-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート(239mg, 0.473 mmol)を4 mol/L塩酸-ジオキサン溶液(4 mL)に懸濁させ、室温で1時間半攪拌し、固形物を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、N-{(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}エタンスルホンアミド塩酸塩(収率66%)を得た。

白色固体

【0353】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.11 (s, 3H), 1.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.90-3.40 (m, 6H), 3.13 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.75 (m, 1H), 10.03 (s, 1H).

MS(ESI⁺) m/z; 405 [M⁺+1]

MS (ESI⁻) m/z; 403 [M⁺-1]

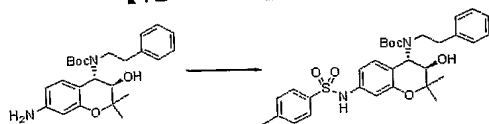
【0354】

合成例 9

N-{(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}-4-メチルベンゼンスルホンアミド
ターシャリーブチル(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート

【0355】

【化108】



【0356】

合成例 7 の合成法に準じて合成した。

MS(ESI⁺) m/z; 567 [M⁺+1]

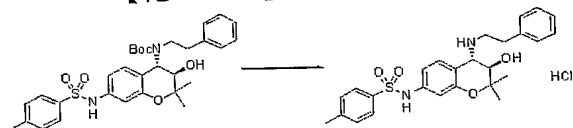
MS(ESI⁻) m/z; 565 [M⁺-1]

【0357】

N-{(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}-4-メチルベンゼンスルホンアミド

【0358】

【化109】



【0359】

合成例 8 の合成法に準じて合成した。

白色固体

【0360】

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.65-3.00 (m, 4H), 3.35-3.60 (m, 2H), 6.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 1.9 Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.10-7.35 (m, 7H), 7.68 (m, 2H).

(本NMRデータは得られた塩酸塩をフリー体にして測定を行った。)

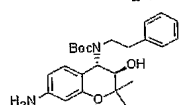
【0361】

合成例 10

1,1,1-トリフルオロ-N-{(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミドマレイン酸塩ターシャリーブチル(3R*, 4S*)-7-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート

【0362】

【化110】



【0363】

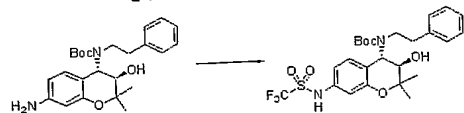
合成例 7 の合成法に準じて合成した。

【0364】

ターシャリーブチル(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-[(1-トリフルオロメチル)スルホニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート

【0365】

【化111】



【0366】

ターシャリーブチル(3R*, 4S*)-7-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート(1.04g, 2.52 mmol)のジクロロメタン(20 mL)溶液にトリエチルアミン(879 μL, 6.30 mmol)を加え、-78℃でトリフルオロメタンスルホニルクロリド(424 μL, 2.52 mmol)を滴下した。1時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、室温まで昇温攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキ

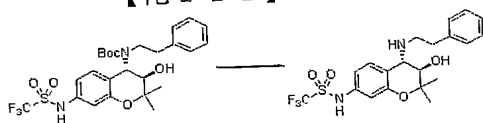
サン/酢酸エチル=2:1)で精製し、ターシャリーブチル(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート(収率33%)を得た。
MS(ESI⁻) m/z; 543 [M⁺-1]

【0367】

1,1,1-トリフルオロ-N-[(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル]メタンスルホンアミド

【0368】

【化112】



【0369】

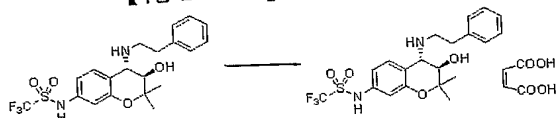
ターシャリーブチル(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート(459mg, 0.844 mmol)の4mol/L塩酸-ジオキサン(9 mL)溶液を室温で攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、無色シロップとして1,1,1-トリフルオロ-N-[(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル]メタンスルホンアミド(収率91%)を得た。

【0370】

1,1,1-トリフルオロ-N-[(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル]メタンスルホンアミドマレイン酸塩

【0371】

【化113】



【0372】

1,1,1-トリフルオロ-N-[(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル]メタンスルホンアミド(343mg, 0.773 mmol)のエタノール(6 mL)溶液に、室温でマレイン酸(100 mg, 0.862 mmol)のエタノール(1 mL)溶液を滴下し、反応液を減圧濃縮した。固形物を酢酸エチルに懸濁させ、室温で攪拌後、濾取し、1,1,1-トリフルオロ-N-[(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル]メタンスルホンアミドマレイン酸塩(収率65%)を得た。

白色固体

【0373】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.08 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.85-3.40 (m, 4H), 3.89 (dd, J = 4.0 Hz, 6.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 6.55 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 7.15-7.40 (m, 6H).

MS(ESI⁺) m/z; 445 [M⁺+1]

MS(ESI⁻) m/z; 443 [M⁺-1]

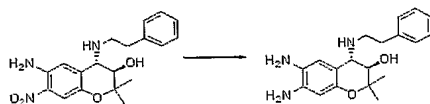
【0374】

合成例 11

N-[(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-6-[(メチルスルホニル)アミノ]-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル]メタンスルホンアミド(3R*, 4S*)-6,7-ジアミノ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-ベンゾピラン-3-オール

【0375】

【化 1 1 4】



【0376】

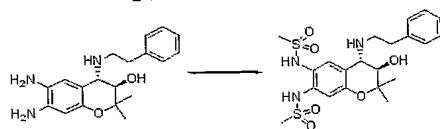
1気圧の水素気流下、(3R^{*}, 4S^{*})-6-アミノ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-ベンゾピラン-3-オール(10.0 g, 28.0 mmol)および5%パラジウムカーボン(AERtype, 1 g)のエタノール溶液(200 mL)を室温で6時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、得られた濾液を減圧濃縮し、(3R^{*}, 4S^{*})-6,7-ジアミノ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-ベンゾピラン-3-オール(収率 98%)を得た。

【0377】

N-{(3R^{*}, 4S^{*})-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-6-[(メチルスルホニル)アミノ]-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミド

【0378】

【化 1 1 5】



【0379】

ターシャリーブチル(3R^{*}, 4S^{*})-7-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート(186 mg, 0.569 mmol)のピリジン(2 mL)溶液に、0℃でメシルクロリド(88.2 μ L, 1.14 mmol)を滴下し、室温で14時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、1 mol/L塩酸水溶液で洗浄した。水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/水=1:1)で精製し、N-{(3R^{*}, 4S^{*})-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-6-[(メチルスルホニル)アミノ]-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミド(収率15%)を得た。

【0380】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.14 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.90-3.30 (m, 10H), 3.96 (dd, J = 6.0 Hz, 9.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 7.84 (s, 1H), 9.07 (m, 2H).

MS (ESI⁻) m/z; 482 [M⁺-1]

【0381】

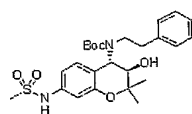
合成例 12

N-{(3R^{*}, 4S^{*})-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}-N-メチルメタンスルホンアミド塩酸塩

ターシャリーブチル(3R^{*}, 4S^{*})-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-[(メタンスルホニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート

【0382】

【化 1 1 6】



【0383】

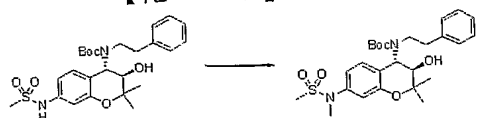
合成例 7 の合成法に準じて合成した。

【0384】

ターシャリーブチル(3R^{*}, 4S^{*})-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-[(メチル(メチルスルホニル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート

【0385】

【化117】



【0386】

ターシャリーブチル(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-[(メタンスルホニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート(500 mg, 1.02mmol)のアセトン(5.4 mL)溶液に炭酸カリウム(過剰量)を懸濁させ、室温でヨウ化メチル(152 μ L, 2.04 mmol)を滴下し、室温で数日間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で洗浄し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3:1)で精製し、ターシャリーブチル(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート(収率81%)を得た。

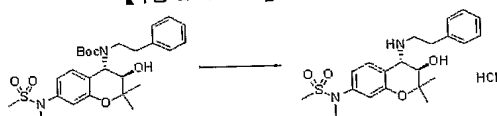
MS(ESI⁺) m/z; 505 [M⁺+1]

【0387】

N-{(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}-N-メチルメタンスルホンアミド塩酸塩

【0388】

【化118】



【0389】

ターシャリーブチル(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート(418mg, 0.828 mmol)の4mol/L塩酸-ジオキサン溶液を室温で1時間半攪拌した。固形物を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、N-{(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}-N-メチルメタンスルホンアミド塩酸塩(収率75%)を得た。

白色固体

【0390】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.12 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.92-3.19 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.75 (m, 1H).

MS(ESI⁺) m/z; 405 [M⁺+1]

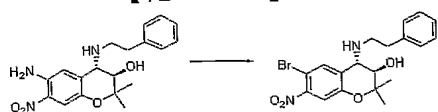
【0391】

合成例13

N-{(3R*, 4S*)-6-ブromo-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミド
(3R*, 4S*)-6-ブromo-2,2-ジメチル-7-ニトロ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-ベンゾピラン-3-オールマレイン酸塩

【0392】

【化119】



【0393】

(3R*, 4S*)-6-アミノ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-ベン

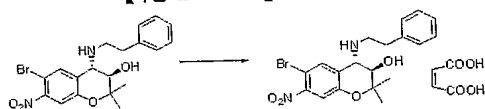
ゾピラン-3-オール酢酸-臭化水素酸(1:1, 60 mL)溶液に、-20℃で亜硝酸ナトリウム水溶液(965 mg, 14.0 mmol / 水7 mL)を45分間で滴下し、そのままの温度で5分間攪拌した。反応溶液を-20℃に冷却した臭化銅 I (3.01g, 21.0 mmol)の臭化水素酸(30 mL)溶液に添加し、そのままの温度で2時間攪拌後、室温に昇温し、発泡が見られなくなるまでさらに攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、アンモニア水および飽和食塩水で洗浄し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル絡むクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3:1)で精製し、(3R*, 4S*)-6-ブromo-2,2-ジメチル-7-ニトロ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-ベンゾピラン-3-オール(収率85%)を得た。

【0394】

(3R*, 4S*)-6-ブromo-2,2-ジメチル-7-ニトロ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-ベンゾピラン-3-オール マレイン酸塩

【0395】

【化120】



【0396】

(3R*, 4S*)-6-ブromo-2,2-ジメチル-7-ニトロ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-ベンゾピラン-3-オール(5.0g, 12 mmol)のエタノール(50 mL)溶液に室温でマレイン酸(1.5 g, 13 mmol)のエタノール溶液を滴下した。固形物を濾取し、エタノールで洗浄後、乾燥し、(3R*, 4S*)-6-ブromo-2,2-ジメチル-7-ニトロ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-ベンゾピラン-3-オール マレイン酸塩(収率73%)を得た。

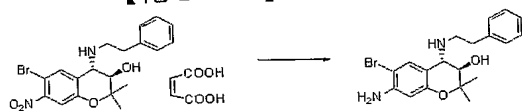
MS(ESI⁺) m/z; 421 [M⁺+1]

【0397】

(3R*, 4S*)-7-アミノ-6-ブromo-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-ベンゾピラン-3-オール

【0398】

【化121】



【0399】

(3R*, 4S*)-6-ブromo-2,2-ジメチル-7-ニトロ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-ベンゾピラン-3-オールマレイン酸塩を酢酸エチルに懸濁させ、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液で中和後、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することで得られた(3R*, 4S*)-6-ブromo-2,2-ジメチル-7-ニトロ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-ベンゾピラン-3-オール(2.46 g, 5.84 mmol)のエタノール(25 mL)溶液に、水(5 mL)および鉄粉(1.08 g, 19.3 mmol)を添加し、室温で濃塩酸(246 μL)を滴下した。70℃で3時間攪拌後、室温まで放冷した。反応液に酢酸エチルを加え、1 mol/L水酸化ナトリウムおよび飽和食塩水で洗浄し(途中セライトろ過でエマルジョンを除去)、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5:1→4:1)で精製し、(3R*, 4S*)-7-アミノ-6-ブromo-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-ベンゾピラン-3-オール(収率65%)を得た。

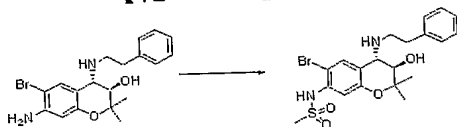
MS(ESI⁺) m/z; 391 [M⁺+1]

【0400】

N-{(3R*, 4S*)-6-ブromo-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミド

【0401】

【化122】



【0402】

(3R*, 4S*)-7-アミノ-6-ブromo-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-ベンゾピラン-3-オール (1.48g, 3.78 mmol) のピリジン (15 mL) 溶液に、0℃でメシルクロリド (29 μ L, 3.78 mmol) を滴下し、室温で数分間攪拌後、1 mol/L塩酸水溶液でクエンチした。反応液に酢酸エチルを加え、1 mol/L塩酸水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1:1)で精製し、N-{(3R*, 4S*)-6-ブromo-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミド(収率7%)を白色結晶(粗結晶)として得た。得られたN-{(3R*, 4S*)-6-ブromo-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミドの粗結晶を酢酸エチルで再結晶し、白色結晶としてN-{(3R*, 4S*)-6-ブromo-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-7-イル}メタンスルホンアミド(粗結晶からの収率89%)を得た。

白色結晶

【0403】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.65-3.00 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.04 (br, 2H), 4.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.15-7.40 (m, 5H).

MS(ESI^+) m/z; 469 [$\text{M}^+ + 1$]

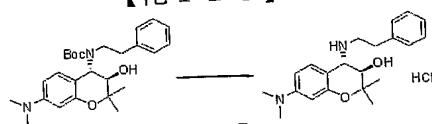
【0404】

合成例 14

(3R*, 4S*)-2,2-ジメチル-7-ジメチルアミノ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3-クロマノール 塩酸塩

【0405】

【化123】



【0406】

ターシャリーブチル (3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-ジメチルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート (79.5mg, 0.175mmol) を 4 mol/L塩酸-ジオキサン (1.6 mL) に溶解させ、室温にて攪拌した。生じた固形物を濾取し、酢酸エチルにて洗浄後、乾燥し、(3R*, 4S*)-2,2-ジメチル-7-ジメチルアミノ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3-クロマノール 塩酸塩を定量的に得た。

白色固体

塩酸塩を抽出し、フリー体でスペクトル測定を行った

【0407】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.79-3.00 (m, 10H), 3.47 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 2.7 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20-7.31 (m, 5H).

MS (ESI^+) m/z; 341 [$\text{M} + 1$] $^+$

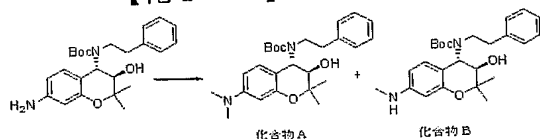
【0408】

ターシャリーブチル (3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-ジメチルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート [化合物A]

ターシャリーブチル (3R^{*}, 4S^{*})-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-メチルアミノ-3,4-ジ
ヒドロ-2H-クロメン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート[化合物B]

【 0 4 0 9 】

【化 1 2 4】



【 0 4 1 0 】

【0410】
ターシャリーブチル (3R*, 4S*)-7-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート(240mg, 0.581 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.4 mL)溶液に炭酸カリウム(402 mg, 2.91 mmol)を懸濁させ、ヨウ化メチル(109 μ L, 1.74 mmol)を滴下した。室温にて攪拌後、反応液を酢酸エチルに希釈し、水および飽和食塩水にて洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3:1)にて精製し、化合物A(収率31%)および化合物B(収率15%)を得た。

化合物A: MS (ESI⁺) m / z; 441 [M+1]⁺

化合物B: MS (ESI⁺) m / z; 427 [M+1]⁺

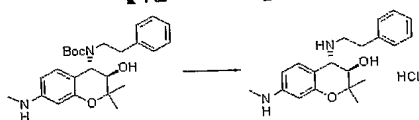
【 0 4 1 1 】

合成例 15

合成例 15
(3R*, 4S*)-2,2-ジメチル-7-メチルアミノ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3-クロマ
ノール 塩酸塩

【 0 4 1 2 】

【化 1 2 5】



【 0 4 1 3 】

【0413】
ターシャリーブチル (3R^{*}, 4S^{*})-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-メチルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート(41.5mg, 0.0973 mmol)を4 mol/L塩酸-ジオキサン(1.5 mL)に溶解させ、メタノールを数滴加え、室温にて攪拌した。生じた固形物を濾取し、酢酸エチルにて洗浄後、乾燥し、(3R^{*}, 4S^{*})-2,2-ジメチル-7-メチルアミノ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3-クロマノール 塩酸塩を定量的に得た。

白色固体

塩酸塩を抽出し、フリー体でスペクトル測定を行った

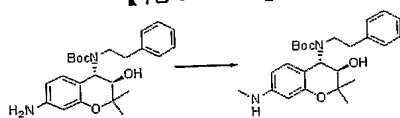
【 0 4 1 4 】

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.17(s, 3H), 1.46(s, 3H), 2.77–3.01(m, 7H), 3.46(d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.55(d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.03(d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.16(dd, J = 2.1 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.79(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20–7.33(m, 5H).

MS (ESI⁺) m / z; 327 [M+1]⁺

【 0 4 1 5 】

【化 1 2 6】



【 0 4 1 6 】

【0416】
ターシャリーブチル (3R*, 4S*)-7-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート(215mg, 0.521 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)溶液に炭酸カリウム(360 mg, 2.61 mmol)を懸濁させ、ヨウ化

メチル(32 μ L, 0.52 mmol)を滴下した。室温にて攪拌後、反応液を酢酸エチルに希釈し、水および飽和食塩水にて洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3:1)にて精製し、ターシャリーブチル(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-メチルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート(収率19%)を得た。

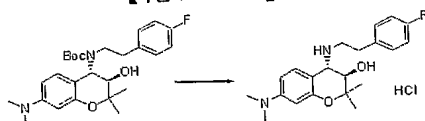
【0417】

合成例 16

(3R*, 4S*)-4-{[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミノ}-2,2-ジメチル-7-ジメチルアミノ-3-クロマノール 塩酸塩

【0418】

【化127】



【0419】

ターシャリーブチル(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-ジメチルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カーバメート(72.2mg, 0.157 mmol)を4 mol/L塩酸-ジオキサン(2 mL)に溶解させ、50℃にて攪拌した。生じた固形物を濾取し、酢酸エチルにて洗浄後、乾燥し、(3R*, 4S*)-4-{[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミノ}-2,2-ジメチル-7-ジメチルアミノ-3-クロマノール 塩酸塩を(収率97%)で得た。

白色固体

塩酸塩を抽出し、フリー体でスペクトル測定を行った

【0420】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.19(s, 3H), 1.48(s, 3H), 2.73-2.97(m, 10H), 3.47(d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.58(d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.14(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.30(dd, $J = 2.4$ Hz, 8.7 Hz, 1H), 6.87(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.97-7.03(m, 2H), 7.15-7.20(m, 2H).

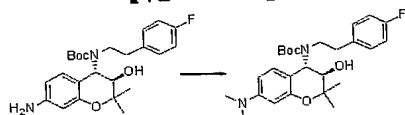
MS (ESI⁺) m/z : 359 [M+1]⁺

【0421】

ターシャリーブチル(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-ジメチルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カーバメート

【0422】

【化128】



【0423】

ターシャリーブチル(3R*, 4S*)-7-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カーバメート(177mg, 0.412 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)溶液に炭酸カリウム(285 mg, 2.06 mmol)を懸濁させ、ヨウ化メチル(64 μ L, 1.0 mmol)を滴下した。40℃にて攪拌後、反応液を酢酸エチルに希釈し、水および飽和食塩水にて洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5:1)にて精製し、ターシャリーブチル(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-ジメチルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カーバメート(収率38%)を得た。

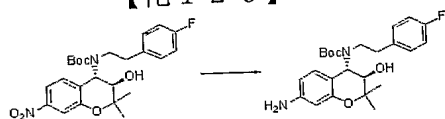
無色無定形晶

【0424】

ターシャリーブチル(3R*, 4S*)-7-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カーバメート

【0425】

【化129】



【0426】

ターシャリーブチル (3R*, 4S*)-7-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カーバメート (3.35g, 7.28 mmol) のメタノール(30 mL)溶液にパラジウム/カーボン(480 mg)を懸濁させ、常圧にて水素を添加し、室温にて12時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4:1)にて精製し、ターシャリーブチル (3R*, 4S*)-7-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カーバメート(収率57%)を得た。

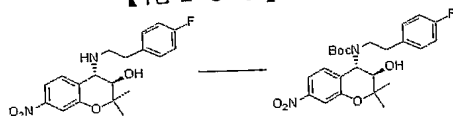
無色無定形晶

【0427】

ターシャリーブチル (3R*, 4S*)-7-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カーバメート

【0428】

【化130】



【0429】

(3R*, 4S*)-4-{[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミノ}-2,2-ジメチル-7-ニトロ-3-クロマノール(3.25 g, 9.02 mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液にターシャリーブトキシカルボニル無水物(2.96 g, 27.1 mmol)およびトリエチルアミン(2.5 mL, 18 mmol)を加え、室温にて攪拌し、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、有機相を硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4:1)にて精製し、ターシャリーブチル(3R*, 4S*)-7-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル[2-(4-フルオロフェニル)エチル]カーバメート(収率81%)を得た。

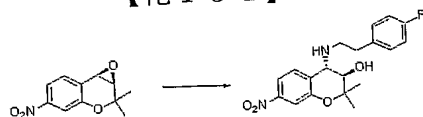
無定形晶

【0430】

(3R*, 4S*)-4-{[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミノ}-2,2-ジメチル-7-ニトロ-3-クロマノール

【0431】

【化131】



【0432】

(3S*, 4S*)-3,4-エポキシ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-3-クロマノール(2.07 g, 9.37 mmol)のジオキサン(4 mL)溶液に過塩素酸リチウム(997mg, 9.37 mmol)および4-フルオロフェニルエチルアミン(1.47 mL, 11.3 mmol)を加え、窒素雰囲気下、70℃にて3.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水にて洗浄後、有機相を硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノールに希釈し、マレイン酸(1.20g, 10.3 mmol)のエタノール溶液を滴下した。生じた固形物を濾取し、酢酸エチルで洗浄した。得られた固形物を酢酸エチルに懸濁し、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液にて

中和後、飽和食塩水にて洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4:1)にて精製し、(3R*, 4S*)-4-{[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミノ}-2,2-ジメチル-7-ニトロ-3-クロマノール(収率81%)を得た。

無定形晶

MS (ESI⁺) m/z; 361 [M+1]⁺

【0433】

【化132】



【0434】

2,2-ジメチル-7-ニトロ-ベンゾピラン(11.1 g, 53.9 mmol)の酢酸エチル(165 mL)溶液にCyc, Phサレンマンガン錯体 (XX) (405 mg, 0.431 mmol)およびN-メチルイミダゾール(858 μ L, 10.8 mmol)を加え、20℃にて次亜塩素酸ナトリウム水溶液(101 g, 162 mmol)を15分で滴下した。室温にて3時間攪拌後、水冷下にて飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を滴下した。反応液をセライトろ過し、有機相を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮した。得られた固形物をエタノールにて再結晶し、(3S*, 4S*)-3,4-エポキシ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-3-クロマノール(収率66%)を得た。

黄白色針状結晶

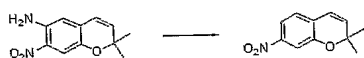
【0435】

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.29(s, 3H), 1.62(s, 3H), 3.57(d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.97(d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.50(d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.67(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80(dd, J = 1.8 Hz, 6.3 Hz, 1H).

100%ee(CHIRALCELOJ, ヘキサン/イソプロパノール=6:4, 1 mL/min, 40℃, 254 nm)

【0436】

【化133】



【0437】

6-アミノ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-ベンゾピラン(19.5 g, 88.7 mmol)のメタノール-濃塩酸(1:1 v/v, 280 mL)および次亜リン酸水溶液(100 mL)の混合溶液に-3℃にて亜硝酸ナトリウム(12.2g, 178 mmol)水溶液(44 mL)を30minで滴下し、室温にて発泡が無くなるまで攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水および飽和食塩水にて洗浄後、有機相を硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮した。得られた固形物をメタノールにて再結晶して2,2-ジメチル-7-ニトロ-ベンゾピラン(収率61%)を得た。

橙色結晶

【0438】

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.47(s, 6H), 5.83(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.38(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08(d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.61(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.71(dd, J = 1.5 Hz, 6.3 Hz, 1H).

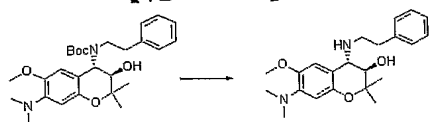
【0439】

合成例 17

(3R*, 4S*)-6-メトキシ-2,2-ジメチル-7-ジメチルアミノ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3-クロマノール

【0440】

【化134】



【0441】

ターシャリーブチル (3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2,2-ジメチル-7-ジメチルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート(133mg, 0.283 mmol)を4 mol/L塩酸-ジオキサン(2 mL)に溶解させ、メタノールを数滴加え、室温にて攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、有機相を硫酸マグネシウムにて乾燥、次いで減圧濃縮し、(3R*, 4S*)-6-メトキシ-2,2-ジメチル-7-ジメチルアミノ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3-クロマノール(収率79%)を得た。

透明油状

【0442】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17(s, 3H), 1.46(s, 3H), 2.73(s, 6H), 2.79-2.99(m, 4H), 3.54(d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.61(d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.70(s, 3H), 6.37(s, 1H), 6.49(s, 1H), 7.19-7.32(m, 5H).

MS (ESI⁺) m/z; 371 [M+1]⁺

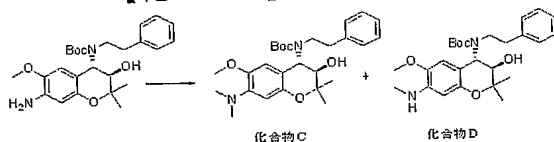
【0443】

ターシャリーブチル (3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2,2-ジメチル-7-ジメチルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート[化合物C]

ターシャリーブチル (3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2,2-ジメチル-7-メチルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート[化合物D]

【0444】

【化135】



【0445】

ターシャリーブチル (3R*, 4S*)-7-アミノ-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート(1.05g, 2.37 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10 mL)溶液に炭酸カリウム(1.64 mg, 11.8 mmol)を懸濁させ、ヨウ化メチル(368 μL , 5.92 mmol)を滴下した。室温にて1時間攪拌後、反応液を酢酸エチルに希釈し、水および飽和食塩水にて洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4:1)にて精製し、ターシャリーブチル(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2,2-ジメチル-7-ジメチルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート(収率12%)、およびターシャリーブチル(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2,2-ジメチル-7-メチルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート(収率10%)を得た。

化合物C: 無色無定形晶

化合物D: 無色無定形晶

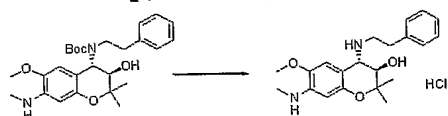
【0446】

合成例 18

(3R*, 4S*)-6-メトキシ-2,2-ジメチル-7-メチルアミノ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3-クロマノール 塩酸塩

【0447】

【化136】



【0448】

ターシャリーブチル (3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2,2-ジメチル-7-メチル

アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート(108mg, 0.237 mmol)を4 mol/L塩酸-ジオキサン(2 mL)に溶解させ、室温にて攪拌した。生じた固形物を濾取し、酢酸エチルにて洗浄後、乾燥し、(3R*, 4S*)-6-メトキシ-2,2-ジメチル-7-メチルアミノ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3-クロマノール 塩酸塩を定量的に得た。
白色固体

【0449】

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.07(s, 3H), 1.38(s, 3H), 2.69(s, 3H), 3.01-3.08(m, 2H), 3.16-3.23(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.92(d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.82(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.20(br, 1H), 7.22-7.34(m, 5H), 7.53(br, 1H).

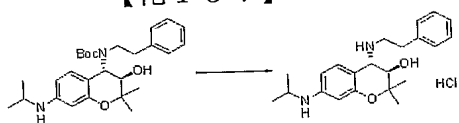
【0450】

合成例 19

(3R*, 4S*)-2,2-ジメチル-7-メチルエチルアミノ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3-クロマノール 塩酸塩

【0451】

【化137】



【0452】

ターシャリーブチル (3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-メチルエチルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート(69mg, 0.15 mmol)を4 mol/L塩酸-ジオキサン(1 mL)に溶解させ、室温にて攪拌した。生じた固形物を濾取し、酢酸エチルにて洗浄後、乾燥し、(3R*, 4S*)-2,2-ジメチル-7-メチルエチルアミノ-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3-クロマノール 塩酸塩を定量的に得た。

白色固体

塩酸塩を抽出し、フリー体でスペクトル測定を行った

【0453】

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.11-1.13(m, 9H), 1.41(s, 3H), 2.75-2.91(m, 4H), 3.38-3.52(m, 3H), 5.95(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.06(d, J = 2.2 Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.72(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15-7.26(m, 5H).

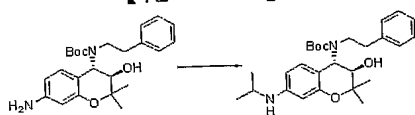
MS (ESI⁺) m/z; 355 [M+1]⁺

【0454】

ターシャリーブチル (3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-メチルエチルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート

【0455】

【化138】



【0456】

ターシャリーブチル (3R*, 4S*)-7-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート(176mg, 0.427 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(2 mL)溶液に炭酸カリウム(295 mg, 2.13 mmol)を懸濁させ、ヨウ化イソプロピル(56 μL, 0.56 mmol)を滴下した。室温にて攪拌後、反応液を酢酸エチルに希釈し、水および飽和食塩水にて洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5:1)にて精製し、ターシャリーブチル(3R*, 4S*)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-メチルエチルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル(2-フェニルエチル)カーバメート(収率36%)を得た。

MS (ESI⁺) m/z; 455 [M+1]⁺

【0 4 5 7】

〔製剤例〕

製剤例 1

錠剤

| | |
|----------------|------------|
| 本発明化合物 | 1 0 g |
| 乳 糖 | 2 6 0 g |
| 微結晶セルロース | 6 0 0 g |
| コーンスターチ | 3 5 0 g |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 1 0 0 g |
| CMC-C a | 1 5 0 g |
| ステアリン酸マグネシウム | 3 0 g |
| 全 量 | 1, 5 0 0 g |

上記成分を常法により混合したのち 1 錠中に 1 m g の活性成分を含有する糖衣錠 1 0, 0 0 0 錠を製造する。

【0 4 5 8】

製剤例 2

カプセル剤

| | |
|--------------|------------|
| 本発明化合物 | 1 0 g |
| 乳 糖 | 4 4 0 g |
| 微結晶セルロース | 1, 0 0 0 g |
| ステアリン酸マグネシウム | 5 0 g |
| 全 量 | 1, 5 0 0 g |

上記成分を常法により混合したのちゼラチンカプセルに充填し、1 カプセル中に 1 m g の活性成分を含有するカプセル剤 1 0, 0 0 0 カプセルを製造する。

【0 4 5 9】

製剤例 3

軟カプセル剤

| | |
|--------------------------|------------|
| 本発明化合物 | 1 0 g |
| P E G 4 0 0 | 4 7 9 g |
| 飽和脂肪酸トリグリセライド | 1, 5 0 0 g |
| ハッカ油 | 1 g |
| ポリソルベート (Polysorbate) 80 | 1 0 g |
| 全 量 | 2, 0 0 0 g |

上記成分を混合したのち常法により 3 号軟ゼラチンカプセルに充填し、1 カプセル中に 1 m g の活性成分を含有する軟カプセル剤 1 0, 0 0 0 カプセルを製造する。

【0 4 6 0】

製剤例 4

軟膏

| | |
|---------|------------|
| 本発明化合物 | 1. 0 g |
| 流動パラフィン | 1 0. 0 g |
| セタノール | 2 0. 0 g |
| 白色ワセリン | 6 8. 4 g |
| エチルパラベン | 0. 1 g |
| 1-メントール | 0. 5 g |
| 全 量 | 1 0 0. 0 g |

上記成分を常法により混合し、1 % 軟膏とする。

【0 4 6 1】

製剤例 5

坐剤

| | |
|--------|-----|
| 本発明化合物 | 1 g |
|--------|-----|

ウィットアップゾール H 1 5 * 4 7 8 g
 ウィットアップゾール W 3 5 * 5 2 0 g
 ポリソルベート (Polysorbate) 80 1 g
 全 量 1, 0 0 0 g

〔* トリグリセライド系化合物の商標名〕

ウィットアップゾール = W i t e p s o l

上記成分を常法により溶融混合し、坐剤コンテナに注ぎ冷却固化して 1 m g の活性成分を含有する 1 g 坐剤 1, 0 0 0 個を製造する。

【0 4 6 2】

製剤例 6

注射剤

本発明化合物 1 m g

注射用蒸留水 5 m L

用時、溶解して用いる。

【0 4 6 3】

〔薬理試験例〕

有効不応期に及ぼす影響

試験方法

ビーグルイヌをペントバルビタールナトリウムにて麻酔し、人工呼吸管理下に正中開胸し心膜切開にて心臓を露出した。心電図測定は、右房自由壁、右心耳、右室自由壁の表面に双極電極を留置して行った。迷走神経刺激は、電気刺激装置を用いて、頸部両側迷走神経内に刺入留置したニクロム線を介して行った。迷走神経への電気刺激の条件は、心電図の RR 間隔が刺激開始前より約 100 msec 延長するように設定した。

心房および心室有効不応期は、両側迷走神経刺激下、300 msec の基本刺激周期で、プログラム電気刺激装置を用いて S1-S2 期外刺激法により測定した。心臓への電気刺激は、閾値の 2 倍の電流を用い、基本刺激周期で 10 回の連続した S1 刺激を与えた後、期外刺激 S2 を加えた。有効不応期測定のため、S1-S2 間隔は 2 msec ずつ短縮していき、期外刺激 S2 の反応が消失した点を有効不応期とした。

評価は、薬物投与前に心房および心室有効不応期の測定を行い、その後各化合物は 0.3 m g/kg の用量で静脈内投与し、その 5 分後より心房および心室有効不応期の測定を行った。

結果は、心房および心室有効不応期の延長時間として、〔薬物投与後の有効不応期〕 - 〔薬物投与前の有効不応期〕 (msec) で表した。

【0 4 6 4】

結果

本発明化合物は、心房に選択的な有効不応期延長作用を示した。

【0 4 6 5】

【表 1】

| 実施例番号 | 心房不応期 (msec) |
|-------|--------------|
| 1 | 24 |
| 2 | 26 |
| 3 | 20 |
| 4 | 26 |
| 7 | 32 |
| 12 | 28 |

【産業上の利用可能性】

【0 4 6 6】

本発明化合物は、心房に選択的な有効不応期延長作用を示すため、抗心房細動薬および上室性不整脈治療薬として用いることができ、医薬品として有用である。また、本発明化合物は、心室への影響が小さいことから、上記不整脈病態の安全な治療に貢献できる。

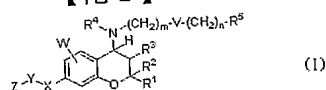
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 不整脈治療剤の提供。

【解決手段】 式 (I)

【化 1】



〔式中、Xは、NR⁶を意味し、Yは、結合、SO又はSO₂を意味し、Zは、C₁ - 4 アルキル基又はフェニル基を意味し、Wは、水素原子、水酸基、C₁ - 6 アルコキシ基、ハロゲン原子、C₁ - 4 アルキル基又はC₁ - 6 アルキルスルホニルアミノ基を意味し、R¹ 及びR² はそれぞれ独立して、C₁ - 3 アルキル基を意味し、R³ は、水素原子、水酸基又はメトキシ基を意味し、mは、0 ~ 4 の整数であり、nは、0 ~ 4 の整数であり、Vは、単結合、CR⁷、R⁸、NR⁹、O、S、SO又はSO₂を意味し、R⁴ は、水素原子又はC₁ - 6 アルキル基を意味し、R⁵ は、水素原子、C₁ - 6 アルキル基、C₃ - 8 シクロアルキル基、C₃ - 8 シクロアルケニル基、C₆ - 1₄ アリール基又はC₂ - 9 ヘテロアリール基を意味する。〕で
あるベンゾピラン化合物。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 4 - 0 4 8 8 4 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 3 9 8 6]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田錦町 3 丁目 7 番地 1

氏 名

日産化学工業株式会社